

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J. A. Werner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität-Marburg

**Distribution und Relevanz
cervikaler Lymphknotenmetastasen
von Karzinomen der Mamma**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Andreas Nauroth

aus Kirchen

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

12.02.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. S. Wiegand

1. Korreferent: Herr PD Dr. M. Kalder

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Mammakarzinom	5
1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.2	Risikofaktoren	6
1.1.3	Pathologie	7
1.1.4	TNM-Klassifikation	8
1.1.5	Grundsätze primärer Therapien	10
1.1.6	Lymphabflusswege	14
1.2	supraklavikuläre Metastasen	16
1.2.1	Topographie cervikaler Lymphknoten	16
1.2.2	Unterscheidung primärer und sekundärer Metastasen	18
1.2.3	Epidemiologie primärer und sekundärer supraklavikulärer Metastasen	19
1.2.4	Risikofaktoren	20
1.2.5	Historischer Überblick über die Rolle supraklavikulärer Metastasen	21
2.	Fragestellung	24
3.	Patienten und Methoden	25
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.2	Datenerhebung und Datenerfassung	25

3.3	Datenauswertung	26
4.	Ergebnisse	27
4.1	Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv	27
4.1.1	Charakteristika des Primärtumors	28
4.1.2	Einteilung nach Prognosestadien	32
4.1.3	Behandlung des Primärtumors	33
4.1.4	Fernmetastasen	34
4.1.5	Angaben zum supraklavikulären Rezidiv	35
4.2	Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen	44
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
5.	Diskussion	48
6.	Zusammenfassung	60
7.	Abstract	62
8.	Literaturverzeichnis	64
9.	Anhang	74
9.1	Lebenslauf	74
9.2	Akademische Lehrer	75
9.3	Danksagung	76
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung	77

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau und zugleich die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland.⁷⁷ Die Behandlungsstrategien haben sich während des letzten Jahrhunderts stark weiterentwickelt, sodass viele früher als unheilbar angesehene Patientinnen, mittlerweile von ihrem Krebsleiden geheilt werden können. Es werden heutzutage multimodale, individualisierte Therapieansätze in Form einer Kombination aus Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie sowie endokriner Therapie verfolgt. Diese Therapiemöglichkeiten werden durch neuere Errungenschaften wie die der zielgerichteten Therapie mit monoklonalen Antikörpern ergänzt. Dennoch sterben weiterhin viele Patientinnen an der Erkrankung. Vor allem Fälle von lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, sogenanntem LABC (locally advanced breast cancer), stellen ein Behandlungsproblem dar. Patientinnen, die an LABC leiden, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv und die Entwicklung von Fernmetastasen.^{10,36} Zur Gruppe der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zählen auch jene mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen, auf die in dieser Dissertationsschrift detailliert eingegangen wird.

Ziel dieser Arbeit ist es Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen, die in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde behandelt wurden, hinsichtlich ihrer Charakteristika zu untersuchen und insbesondere die Distribution der Metastasen zu den Lymphknotenregionen des Halses exakt darzustellen.

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland erkrankten im Jahr 2010 70.340 Frauen an Brustkrebs. 17.466 starben im gleichen Jahr an der Erkrankung. Dies entsprach einer rohen Erkrankungs- bzw. Sterberate von 168,9 bzw. 41,9 je 100.000 Personen. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 307.800 und die relative 5-Jahres-Überlebensrate 87%. Im Laufe eines Lebens erkrankt demnach in Deutschland etwa jede achte Frau an Brustkrebs.⁷² Während im Jahr 2010 etwa doppelt so viele Frauen erkrankten wie noch im Jahr 1980, so stabilisierte sich die Anzahl der an Brustkrebs versterbenden

Frauen seit 1990.^{71,77} Dennoch ist Brustkrebs mit knapp 4% aller Todesursachen bei Frauen auf Rang fünf der Todesursachen insgesamt und ist damit gleichzeitig die häufigste krebsbedingte Todesursache.⁷⁷ Bei Männern gilt das Mammakarzinom dagegen als Rarität.⁴² Die Ursache der stagnierenden absoluten Zahl an Sterbefällen bei steigender Inzidenz ist vor allem durch Therapiefortschritte bei weitgehend stabiler Prävalenz von Risikofaktoren zu suchen.⁵ Ein erkennbarer Einfluss des ab 2005 eingeführten organisierten Mammographie-Screenings auf die Entwicklung der Mortalität wird frühestens ab 2015 erwartet.⁷²

1.1.2 Risikofaktoren

Die Genese des Mammakarzinoms ist multifaktoriell. Es werden endogene und exogene Ursachen unterschieden. Im Folgenden werden die wichtigsten Risikofaktoren dargestellt, wobei diese Auflistung einem Überblick dient und keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Auf die Gewichtung der einzelnen Faktoren soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 64 Jahren,⁵² wobei ein höheres Lebensalter gleichzeitig einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms darstellt. Weitere Risikofaktoren sind eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit sowie ein höheres Alter bei der Geburt des ersten Kindes.⁴⁶ Auch Frauen, die ihre Kinder nicht gestillt haben, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit zu erkranken.²¹ Des Weiteren erhöhen starkes Übergewicht, Bewegungsmangel, Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum das Risiko für eine Erkrankung. Während die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva das Risiko nur vorübergehend leicht zu erhöhen scheint,^{19,63} gilt eine langfristige Hormonersatztherapie im Klimakterium und Postmenopause als gesicherter Risikofaktor.^{16,60} Die meisten Brustkrebserkrankungen treten sporadisch ohne familiäre Häufung auf. Dennoch tragen Frauen in deren Verwandtschaft Brustkrebserkrankungen aufgetreten sind ein erhöhtes Risiko.²⁰ Neben endogenen Risikofaktoren wie den BRCA-Genen, die für die meisten Fälle von hereditärem Brustkrebs verantwortlich sind, gibt es einige weitere Gene, die die Wahrscheinlichkeit zu erkranken steigern.⁴⁹

1.1.3 Pathologie

Das Mammakarzinom ist ein maligner Tumor der Brustdrüse. 54% der Karzinome werden im äußeren, oberen Quadranten diagnostiziert. Die Lokalisationshäufigkeiten für den oberen inneren, unteren äußeren, unteren inneren Quadranten sowie die Mamillenregion betragen 15%, 10%, 5% und 16%.⁶⁷ Da es sich beim Mammakarzinom um eine heterogene Tumorerkrankung handelt unterscheiden sich die verschiedenen Tumoren zum Teil erheblich in Bezug auf deren Verlauf, Prognose und das Ansprechen auf die unterschiedlichen Therapiemodalitäten. Histologisch unterscheidet man präinvasive Vorläuferläsionen, sogenannte carcinoma in situ, von invasiven Karzinomen. Während das Wachstum der in situ Karzinome die Basalmembran nicht überschreitet, ist dies beim invasiven Karzinom der Fall. Je nach Ursprung unterscheidet man einen von den Läppchen ausgehenden lobulären von einem von den Milchgängen ausgehenden duktalem Typ. Das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS) tritt häufig beidseitig und multizentrisch auf, während das duktales Carcinoma in situ (DCIS) eher lokalisiert vorliegt. Die Latenzzeit bis zum invasiven Wachstum ist beim CLIS, mit bis zu 25 Jahren, deutlich länger als beim DCIS. Bei diesem beträgt die zeitliche Latenz meist weniger als 10 Jahre.⁷⁸ Unter den invasiven Formen ist das invasiv duktales Karzinom mit 65-80% der häufigste histologische Typ, gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom (5-15%). Des Weiteren existieren Sonderformen, wie das muzinöse, medulläre, tubuläre und das apokrine Karzinom, die gemeinsam weniger als 10% aller Fälle ausmachen. Eine weitere Ausprägungsart ist der Morbus Paget der Mamille.⁴⁸ Wie auch bei anderen Karzinomen werden die Tumoren je nach Zelldifferenzierung, Kernpleomorphie sowie Mitoserate hinsichtlich des histologischen Malignitätsgrads, des sogenannten Gratings, beurteilt. Man unterscheidet drei Grade G1, G2 und G3 entsprechend eines gut, mäßig und wenig differenzierten Karzinoms.

1.1.4 TNM-Klassifikation

Entsprechend der Kriterien Tumorgröße (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M) erfolgt die Klassifikation der Tumoren nach dem TNM-System. Unterschieden wird eine auf klinischen Befunden basierende c-TNM von einer postoperativ vorgenommenen histopathologischen Klassifikation, der p-TNM. Tabelle 1 zeigt die aktuelle p-TNM-Klassifikation, entsprechend der siebten Auflage des AJCC Cancer Staging Manuals.²⁸

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor; Anmerkung: Der Morbus Paget kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert
T1	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1mic	Mikroinvasion 0,1cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumor >0,1 cm, aber ≤0,5cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor >0,5 cm, aber ≤1cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor >1cm, aber ≤2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor >2cm, aber ≤5cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor >5cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
T4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Rippen, Interkostalmuskeln und vorderer Sägezahnmuskel), nicht aber den M. pectoralis major
T4b	Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

N – Regionäre Lymphknoten, entsprechend histopathologischer Kriterien	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor Klassifikation entfernt)
pN0	Histologisch keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
pN1	Mikrometastasen; oder Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten; und/oder Metastasen in Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie, klinisch nicht evident
pN1mi	Mikrometastasen, (>0,2mm, aber ≤2mm)
pN1a	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten, mindestens eine Metastase ≥ 2mm
pN1b	Metastasen in Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie, klinisch nicht evident
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Mammaria-interna Lymphknoten bei Sentinelbiopsie, klinisch nicht evident
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten; oder in auch klinisch erkennbaren Mammaria-interna-Lymphknoten bei fehlenden axillären Metastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten
pN2b	Metastasen in auch klinisch erkennbaren Mammaria-interna-Lymphknoten bei fehlenden axillären Metastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten; oder Metastasen in klinisch evidenten Mammaria interna Lymphknoten bei positiven axillären Lymphknoten oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie oder klinisch evidente Metastasen; oder Metastasen in supraklavikulären Lymphknoten
pN3a	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in klinisch evidenten Mammaria interna Lymphknoten bei positiven axillären Lymphknoten oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und Mammaria-interna-Lymphknoten bei Sentinelbiopsie oder klinisch evidente Metastasen
pN3c	Metastasen in supraklavikulären Lymphknoten

M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein klinischer oder radiologischer Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Auf Basis der TNM-Klassifikation kann eine Einordnung in Prognosestadien erfolgen. Es werden fünf Stadien unterschieden, siehe Tabelle 2.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Prognosestadien

1.1.5 Grundsätze primärer Therapien

Die Therapie des Mammakarzinoms erfolgt in der Regel multimodal. Zu den wichtigsten Behandlungsoptionen zählen sowohl die chirurgische Entfernung des Primärtumors, die Strahlentherapie als auch systemische Ansätze wie Chemotherapie und endokrine Therapie. Eine weitere Möglichkeit bietet die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern. Grundsätzlich gilt, dass über das Therapieschema individuell, gemeinsam mit der Patientin, entschieden wird.

Die Primärtherapie erfolgt in den meisten Fällen chirurgisch. Das Ziel ist es den Primärtumor im Gesunden zu entfernen und eine von ihm ausgehende Metasta-

sierung zu verhindern. Die für lange Zeit als Standardverfahren angewandte radikale Mastektomie nach Halsted wird heute nur noch selten angewandt, da schon 1985 gezeigt werden konnte, dass eine Form der brusterhaltenden Therapie vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf das Gesamtüberleben liefert.³¹ Bevorzugt werden demnach heutzutage schonendere Operationsverfahren wie die modifiziert radikale Mastektomie oder die brusterhaltende Therapie. Während bei der modifiziert radikalen Mastektomie der gesamte Brustdrüsenkörper und die Pektoralisfaszie entfernt werden, beschränkt man sich bei der brusterhaltenden Therapie auf die tumortragende Region inklusive darüber liegender Haut.⁷⁸ Die brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Strahlentherapie des Drüsenrestkörpers ist mittlerweile zum Therapiestandard geworden und liefert in der Regel die besten ästhetischen Ergebnisse. Die modifiziert-radikale Mastektomie wird vor allem bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Primärtumor und multifokalem Tumorwachstum angewendet.⁵²

Im Hinblick auf die chirurgische Therapie der Lymphabflusswege unterscheidet man die Axilladisektion von der Sentinel-Lymphonodektomie. Während die Axilladisektion früher als Standard galt, wurde dieses Verfahren heutzutage zunehmend durch die Sentinel-Lymphonodektomie abgelöst. Deren diagnostische Genauigkeit ist vergleichbar mit der der Axilladisektion, bei gleichzeitig geringerer prozedurassoziierter Morbidität.⁵¹ Die Entscheidung für das individuelle Operationsverfahren bei der einzelnen Patientin erfolgt anhand histologischer und tumorbiologischer Prognoseparameter. Außerdem beachtet werden die Größe und Lokalisation des Primärtumors, sowie die Brustform und -größe.

Auch die Strahlentherapie ist eine wichtige Komponente bei der Behandlung von Brustkrebs. Ziel der Radiatio ist es die Zahl an Lokalrezidiven und die Radikalität der Operation zu reduzieren. Sie findet vor allem als adjuvante Therapie ihre Anwendung. Das Ausmaß der Bestrahlung variiert zwischen einer Teilbestrahlung des verbleibenden Brustdrüsengewebes bis zum Einbezug der axillären Lymphabflusswege und der parasternalen und supraklavikulären Regionen. Die Entscheidung über die Größe des bestrahlten Felds hängt vom Prognosestadium und Risikoprofil der individuellen Patientin ab. Die Reduktion des Rezidivrisikos sowie die Steigerung des brustkrebsspezifischen Überlebens konnte insbesondere für Pati-

entinnen gezeigt werden, die eine brusterhaltende Therapie erhielten. Auch nodal-positive, mastektomierte Patientinnen profitieren von einer adjuvanten Radiatio.⁸⁹ Allerdings konnte eine Cochrane-Analyse zeigen, dass die durch die Bestrahlung erzielte Reduktion der Brustkrebsmortalität zum Teil durch eine Steigerung der Mortalität an anderen Ursachen aufgewogen wird.²⁷ Eine bedeutende Rolle spielt die Strahlentherapie darüber hinaus in der palliativen Therapiesituation. Als Palliativmaßnahme kann insbesondere bei ossären Metastasen eine signifikante Schmerzlinderung und Reduktion des Frakturrisikos erzielt werden.⁵⁴

Zu den systemischen Ansätzen zählen die Chemotherapie und die endokrine Therapie. Prinzipielle Entscheidungskriterien für die Wahl der Chemotherapie und/oder endokrinen Therapie sind der Menopausen- und Lymphknotenstatus, die Rezeptorstatus von Östrogen- und Progesteronrezeptoren, die Tumorgröße sowie das Grading. Zum Teil sind auch andere Parameter für die Entscheidung von Bedeutung, wie zum Beispiel der HER2/neu Status.^{1,52} Grundsätzlich geht der Trend hin zu einer individualisierten Therapie, die von den tumorspezifischen sowie patienteneigenen Charakteristika abhängig ist.^{22,59}

Die Chemotherapie wird vor allem adjuvant bei Risikopatientinnen angewendet. Zu diesen zählen jene, bei denen aufgrund bestimmter Merkmale von einem erhöhten Rezidiv- und Metastasenrisiko ausgegangen werden kann. Besonders von einer Chemotherapie profitieren prämenopausale Patientinnen, Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen sowie Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptorstatus.³³ Bezüglich der chemotherapeutisch angewandten Substanzen und Therapieschemata besteht eine außerordentliche Vielfalt. Die Therapieempfehlungen unterliegen ständigen Neuerungen. Vor allem anthrazyklin- und taxanhaltige Therapien gewannen in den letzten Jahren an Bedeutung.^{1,52}

Auch die Anwendung neoadjuvanter Therapieschemata gewann in jüngster Zeit an Einfluss. Insbesondere als primär inoperabel eingestufte Patientinnen können im Sinne eines Downstaging von einer neoadjuvanten Therapie profitieren und so einer chirurgischen Intervention zugänglich werden.⁶¹ Ebenfalls Patientinnen, welche eine brusterhaltende Therapie statt einer Mastektomie präferieren, eröffnet die neoadjuvante chemotherapeutische Behandlung neue Möglichkeiten.²³

Die endokrine Therapie zielt primär darauf ab, die stimulierende Wirkung von Östrogen auf den Tumor zu unterdrücken. Als Zielgruppe gelten Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus. Dazu zählen etwa 50-60% der prämenopausalen und 70-80% der postmenopausalen Frauen.⁷⁸ Je nach Menopausenstatus werden verschiedene Substanzen, die sich in ihrem Wirkmechanismus unterscheiden, angewendet. Prämenopausal erfolgt der Großteil der Östrogenproduktion im Ovar, postmenopausal spielt die Aromatisierung von androgenen Vorstufen in Geweben wie Muskel, Leber und Fett die vorherrschende Rolle. Dementsprechend steht eine ovarielle Suppression durch GnRH-Analoga bei prämenopausalen Frauen im Vordergrund. Eine Ovariectomie wird heute nur noch selten durchgeführt, da medikamentös eine ähnliche Wirkung erzielt werden kann. Postmenopausal setzt man auf Aromataseinhibitoren oder selektive Östrogenrezeptormodulatoren, wie Tamoxifen. Dabei sind laut aktuellen Erkenntnissen die Aromataseinhibitoren dem Tamoxifen überlegen.^{12,26} Wie auch bei den Chemotherapeutika ist bei der Anwendung endokrin wirksamer Substanzen eine Tendenz zur individualisierten Therapieentscheidung festzustellen. Die Therapieempfehlungen werden zunehmend heterogener in Abhängigkeit von den vorliegenden individuellen Patientencharakteristika.⁶⁸

Zu den neueren therapeutischen Optionen in der Onkologie zählt die Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Beim Mammakarzinom liegt in etwa 20-30% der Fälle ein positiver HER2/neu Status vor. Dieser wird als eigener prognostischer Risikofaktor angesehen und einige Studien wiesen auf eine mit ihm assoziierte schlechtere Prognose hin.^{37,43,52} Patientinnen mit positivem HER2/neu Status haben ein höheres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken und zeigen ein niedrigeres Gesamtüberleben.⁴³ Im Gegenzug eröffnet sich bei positivem Rezeptorstatus eine neue therapeutische Option. Seit der Zulassung von Trastuzumab steht ein gegen den HER2/neu gerichteter monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Eine Prognoseverbesserung, im Sinne eines verlängerten Gesamtüberlebens, durch die Therapie mit Trastuzumab gilt in der heutigen Literatur als bestätigt.^{57,66}

1.1.6 Lymphabflusswege

Das Lymphgefäßsystem der Mamma kann in ein oberflächliches, subkutanes und tiefes System unterteilt werden. Dabei spielt das tiefe System, welches mit seinen Lymphkapillaren an den Drüsenendstücken beginnt, als Ausbreitungsweg von Metastasen eine besondere Bedeutung.⁷⁴ Die Systeme stehen über subareoläre Lymphplexus in Verbindung.⁸⁷

Topographisch werden zwei Hauptlymphabflussrichtungen der Mamma unterschieden. Ungefähr 75% der Lymphe werden über die axillären Lymphknotenstationen drainiert.⁸⁰ Die zweite bedeutende Lymphabflussregion stellen die parasternalen Lymphknoten entlang der A. thoracica interna dar.

Die axillären Lymphknoten können nach verschiedenen Regionen, je nach Lage zum Musculus pectoralis minor, unterteilt werden (siehe Abbildung 1):⁷⁴

- Level I: untere axilläre Gruppe (lateral des M. pectoralis minor):
 - NII. axillares pectorales
 - NII. axillares subscapulares
 - NII. axillares laterales
 - NII. paramammarii
- Level II: mittlere axilläre Gruppe (auf Höhe des M. pectoralis minor):
 - NII. axillares interpectoriales (auch: Rotter-Lymphknoten)
 - NII. axillares centrales
- Level III: obere, infraklavikuläre Lymphknoten (medial des M. pectoralis minor):
 - NII. axillares apicales

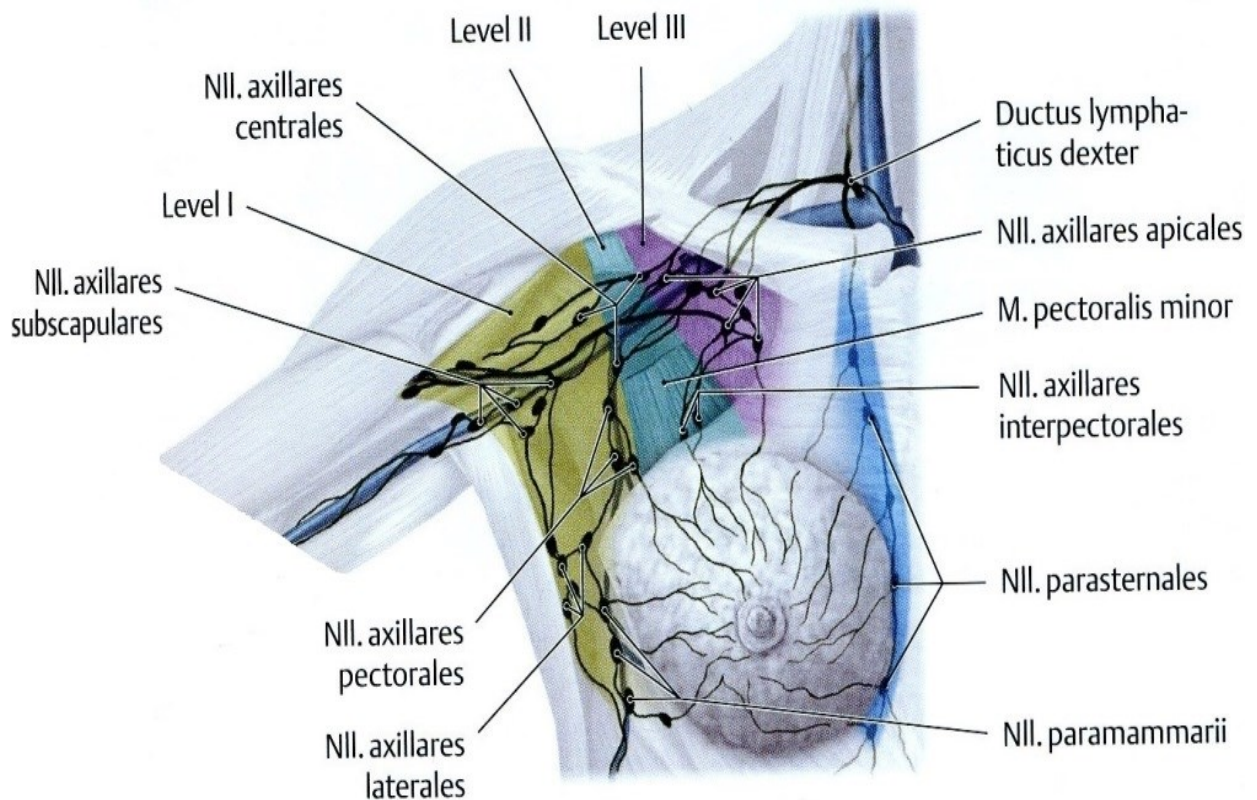


Abbildung 1: Lymphabflusswege der Mamma modifiziert nach Prometheus⁷⁴

Der Lymphknotenstatus gilt als einer der wichtigsten Prognoseparameter des Mammakarzinoms. Eine Evaluation des Nodalstatus gehört daher zum obligaten diagnostischen und therapeutischen Konzept.⁷⁸ Von besonderer Relevanz ist der Lymphknotenstatus der Axilla. Während dieser noch vor einiger Zeit im Rahmen einer axillären Lymphonodektomie bestimmt wurde, findet heute zunehmend die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) ihre Anwendung. Diese ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladisektion gleichwertig, bei signifikant reduzierter Morbidität.⁵² Zarebczan und Neuman empfehlen im Falle eines positiven Sentinel-Lymphknotens eine axilläre Dissektion mit Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten der axillären Level I und II.^{52,93} Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Studien von Veronesi et al. und Galimberti et al., die eine routinemäßige Axilladisektion bei positivem Sentinel-Lymphknoten in Frage stellen.^{35,85} Insbesondere im Falle von Mikrometastasen des Sentinel-Lymphknotens bei Brustkrebs im Frühstadium konnte gezeigt werden, dass ein Verzicht auf Axilladisektion nicht zu einer Prognoseverschlechterung führt.³⁵

1.2 Supraklavikuläre Metastasen

1.2.1 Topographie cervikaler Lymphknoten

Ein Ziel dieser Dissertation ist es, die exakte Lokalisation supraklavikulärer Metastasen bei Brustkrebspatientinnen zu beschreiben. Die Grundlage für die Befunddokumentationen der Halslymphknoten in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, sowie in der vorliegenden Dissertationsschrift, ist die Einteilung nach Robbins.⁷⁰ Die von ihm im Jahr 2000 beschriebene Topographie und Nomenklatur unterscheidet sechs cervikale Lymphknotenregionen, die in Abbildung 2 und Tabelle 3 dargestellt sind.

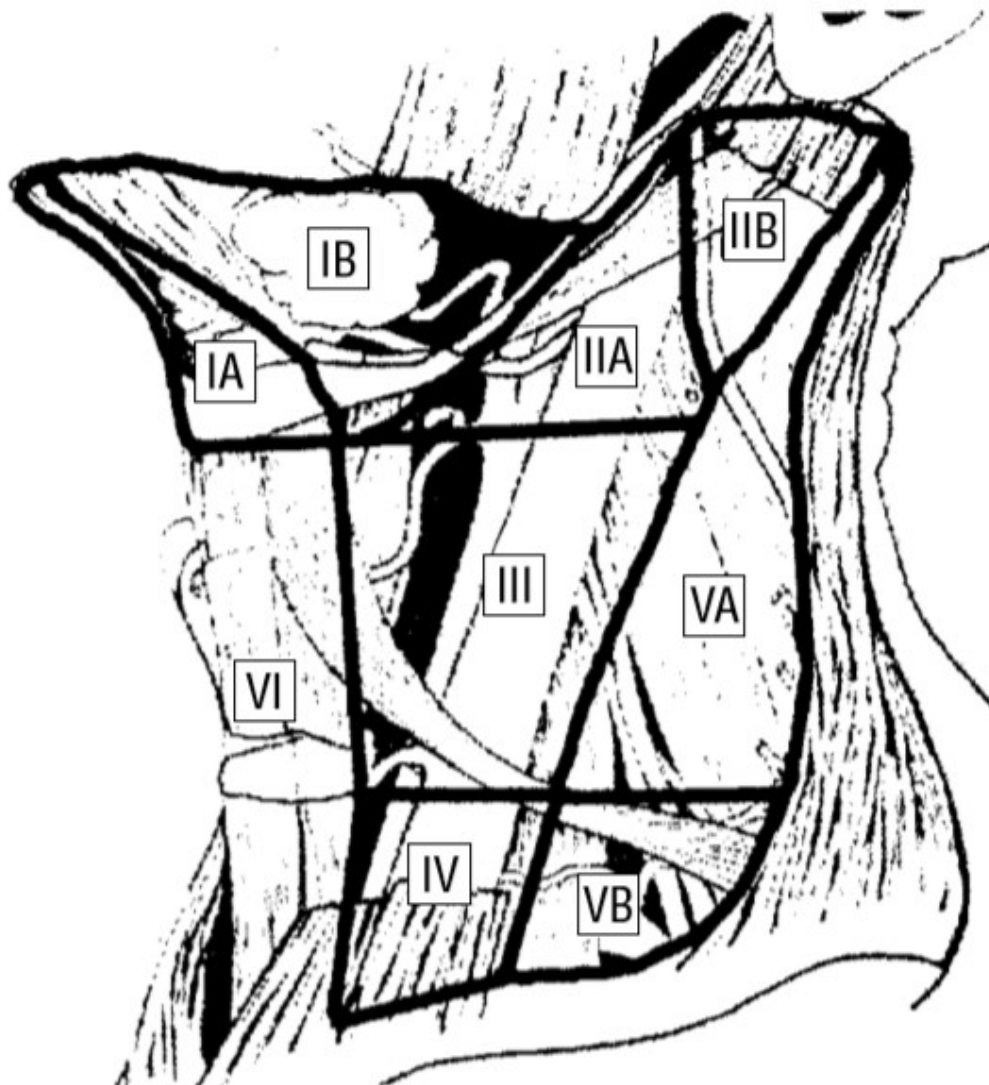


Abbildung 2: Topographie der Halslymphknoten nach Robbins⁷⁰

Level	Bezeichnung	Begrenzung
IA	Submentale Lk	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und dem Zungenbein
IB	Submandibuläre Lk	Zwischen den vorderen und hinteren Bäuchen des M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkieferast
II	Kraniojuguläre Lk	Zwischen der Schädelbasis und der Unterkante des Zungenbeins lokalisierte Lk um die VJI und entlang des N.XI Anteriore Grenze: laterale Kante d. M. sternohyoideus und des M. stylohyoideus; Posteriore Grenze: MSM
IIA		Vor (medial) einer vertikal durch den N.XI gedachten Ebene
IIB		Hinter (lateral) einer vertikal durch den N.XI gedachten Ebene
III	Mediojuguläre Lk	Zwischen der Unterkante des Zungenbeins und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der VJI lokalisierte Lk Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus; Posteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM
IV	Kaudojuguläre Lk	Zwischen der Unterkante des Ringknorpels und der Klavikula um das untere Drittel der VJI lokalisierte Lk Anteriore Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus; Posteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM
V	Lk des posterioren Dreiecks	Um die untere Hälfte des N. XI und die A. transversa colli lokalisierte Lk einschließlich der supraklavikulären Lk Obere Grenze: Zusammentreffen von MSM und M. trapezius; Untere Grenze: Klavikula; Anteriore Grenze: posteriore Grenze des MSM; Posteriore Grenze: Vorderkante des M. trapezius
VA		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Ebene
VB		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Ebene
VI	Lk des vorderen Kompartments	Prä- und paratracheale Lk, präkrikoidaler (Delphischer) Lk, perithyreoidale Lk einschließlich der Lk entlang des N. recurrens Obere Grenze: Zungenbein; Untere Grenze: Sternumoberkante; Laterale Grenzen: Aa. carotes communes

Tabelle 3: Halslymphknotenregionen nach Robbins; ⁷⁰

Lk = Lymphknoten, VJI = Vena jugularis interna, MSM = M. sternocleidomastoideus, N.XI = Nervus accessorius

Sowohl der axilläre als auch der parasternale Lymphabflussweg mündet in die supraklavikulären Lymphknoten.^{14,25,30,80} Deshalb zählen nicht nur die, in Kapitel 1.1.6 beschriebenen, axillären Lymphknoten zu den zu untersuchenden Sentinel-Lymphknoten. Uren et al. wiesen in ihrer Studie zum Lymphabfluss der Mamma darauf hin, dass 56% der Tumoren eine Drainage zu extraaxillären Lymphknoten aufwiesen. 13% der Tumoren drainierten zu supraklavikulären Lymphknoten. Sie schlussfolgerten, dass auch die extraxillären Lymphknoten zu den Sentinel-Lymphknoten gehören und das eine SLNE, die nur die axillären Lymphknoten beachtet, das Potenzial hat ungefähr die Hälfte der Patientinnen mit Brustkrebs unterzuklassifizieren.⁸²

Auch Blumgart et al. untersuchten in einer groß angelegten Lymphszintigraphie-Studie den Lymphabfluss von Mammakarzinomen in Abhängigkeit von deren Lokalisation. Die von ihnen beobachteten Werte der Lymphdrainage der gesamten Brust zu den axillären, parasternalen, infraklavikulären, supraklavikulären und interpektoralen Lymphknoten betrugen 98,2%; 35,3%; 1,7%; 3,1% und 0,7%, wobei 36,4% der Tumoren zu mehreren Lymphknotenregionen drainierten. Auffällig war außerdem, dass 8,9% der im medialen Segment gelegenen Tumoren in die Supraklavikulargrube drainierten.⁸ Uren et al. dagegen fielen auf, dass 20% der Tumoren, die in den oberen Quadranten lokalisiert waren, direkt in die supraklavikulären Lymphknoten drainierten.⁸² Fregnani und Macéa bestätigten in ihrem Review, dass es vor allem die superfiziellen Lymphgefäße der kraniellen Abschnitte der Brust seien, die nach cervical drainieren.³⁴

1.2.2 Unterscheidung primärer und sekundärer Metastasen

Beim Auftreten supraklavikulärer Metastasen sollten zwei Situationen unterschieden werden. Entweder die Metastasen werden direkt bei Diagnosestellung des Primärtumors festgestellt und man spricht von primären supraklavikulären Metastasen, oder die supraklavikuläre Metastasierung tritt erst im zeitlichen Verlauf der Erkrankung auf. In diesem Fall ist in der Literatur meist die Rede vom Supraklavikularrezidiv.

Treten die Metastasen primär auf, wird in der Literatur häufig von lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (LABC, locally advanced breast cancer) gesprochen. Unter

dieser Bezeichnung werden aber nicht ausschließlich Patientinnen mit primärer supraklavikulärer Metastasierung verstanden. Ebenfalls unter die Bezeichnung LABC fallen Patientinnen, mit fortgeschrittenem Primärtumor (T3, T4) und Patientinnen mit einem N2-Nodalstatus.⁶¹ Es handelt sich also vielmehr um eine heterogene Gruppe von Patientinnen denen eine verhältnismäßig schlechte Prognose entsprechend des Prognosestadiums III und IIb (T3) der Klassifikation nach AJCC-UICC²⁸ gemeinsam ist. Der Anteil der Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen macht nur einen kleinen Teil aller mit LABC klassifizierten Patientinnen aus, vgl. Tabelle 2. Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen werden als N3c klassifiziert. Dies entspricht dem Prognosestadium IIIC. Da es sich um ein kleines Patientenkollektiv handelt, existieren wenige Daten und die Studienlage verglichen mit der, die alle LABC-Patientinnen beachtet, ist relativ limitiert.

Von den Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen unterschieden werden Patientinnen, die im Krankheitsverlauf ein supraklavikuläres Rezidiv entwickeln. Dieses kann als isoliert lokoregionäres Rezidiv auftreten oder es manifestiert sich zeitgleich mit anderen Metastasen.

1.2.3 Epidemiologie primärer und sekundärer supraklavikulärer Metastasen

Schon Debois untersuchte im Jahr 1997 die bis dahin vorliegende Literatur auf Angaben zur Häufigkeit supraklavikulärer Metastasen.²⁵ In den von ihm untersuchten Studien schwankte die Häufigkeit primärer supraklavikulärer Metastasen zwischen minimal 2,6%⁴⁷ und maximal 25%⁶². Auf Basis aller von ihm untersuchten Studien kam der Autor zu dem Schluss, dass die Häufigkeit der Metastasierung bei Diagnosestellung zwischen 1 und 10% beträgt. Weiterhin stellte er fest, dass die Rate an supraklavikulären Lymphknotenmetastasen konstant während der letzten 100 Jahre abnahm.²⁵ Diese Tendenz wird durch neuere Studien bestätigt, die die Abnahme der Häufigkeit an LABC ebenfalls nachweisen können.³⁶

Auch hinsichtlich der Häufigkeit des supraklavikulären Rezidivs im Nachsorgezeitraum sichtet Debois die Literatur.²⁵ Hier wurden Häufigkeiten zwischen 4,5%⁶ und 22%²⁵ beschrieben. Bedwinek et al. schlossen allerdings nur Patienten mit isoliertem supraklavikulärem Rezidiv in ihre Stichprobe mit ein.⁶ Patientinnen, die

gleichzeitig an anderer Stelle Metastasen entwickelten, wurden ausgeschlossen. Deshalb bezifferte Debois die Häufigkeit supraklavikulärer Metastasen im Nachsorgezeitraum mit 12 - 22%. In neueren Studien zeigte sich ein selteneres Auftreten des Supraklavikularrezidivs. Die Häufigkeit lag in diesen zwischen 1%⁶⁴ und 4,3%¹⁵. Van der Sangen et al. bezifferten, in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv, die Häufigkeit des Auftretens eines isolierten supraklavikulären Rezidivs mit 1%.⁸⁴

1.2.4 Risikofaktoren

Hinsichtlich der Entwicklung supraklavikulärer Metastasen wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert. Der Hauptrisikofaktor ist eine hohe Anzahl (>4) axillärer Lymphknotenmetastasen. Nachdem Debois²⁵ im Jahr 1997 auf diesen Zusammenhang hinwies, konnten mehrere Studien diese Annahme bestätigen.^{15,64,88,92} Indirekt bestätigten auch McKinna et al. den Zusammenhang, indem sie darauf hinwiesen, dass eine adäquate axilläre Lymphonodektomie oder eine Radiotherapie der Axilla, zum Zeitpunkt der brusterhaltenden Therapie, das Risiko eines lokoregionären Rezidivs auf 1-4% senke.⁵⁶ Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass das Risiko für eine supraklavikuläre Metastasierung nicht ausschließlich von der Anzahl axillärer Metastasen abhängt, sondern auch die Lokalisation derer eine Rolle spielt. So wurde beobachtet, dass die Rate an supraklavikulären Metastasen ansteigt, wenn Metastasen die axillären Level II und III betreffen. Betraf die Metastasierung nur das axilläre Level I, entwickelten 5,5% im weiteren Verlauf supraklavikuläre Metastasen. Dieser Anteil stieg auf 9,2% bzw. 15,1%, wenn die axillären Level II bzw. III von einer Metastasierung betroffen waren. Patientinnen hatten ein relatives Risiko für supraklavikuläre Metastasen von 4,53 bei Metastasen im axillären Level II oder III in Bezug zum axillären Level I. Eine weitere Studie beschrieb eine signifikant kürzere supraklavikular rezidivfreie Überlebenszeit bei Metastasen im axillären Level II bzw. III verglichen mit alleiniger Beteiligung des axillären Level I.⁹² Außerdem gelten ein hohes histologisches Grading des Primärtumors^{15,64,91,92} sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa und ein extranodales Wachstum als weitere Risikofaktoren.^{50,86,92}

1.2.5 Historischer Überblick über die Rolle supraklavikulärer Metastasen

Schon der US-amerikanische Chirurg und Erfinder der radikalen Mastektomie William Stewart Halsted ging in seinen Studien von 1894 auf die Rolle extraaxillärer Lymphknotenmetastasen ein. So konnte er bei 23% der Patientinnen, bei denen im Rahmen einer primären Mastektomie die Lymphknoten der Supraklavikularregion disseziert wurden, Metastasen nachweisen. Er schlug vor das Supraklavikularrezidiv als lokales Rezidiv zu betrachten und die Supraklavikularregion in allen operablen Fällen auszuräumen: "[...] we shall consider supraclavicular recurrences as local, for we now think it advisable to explore and clean out the supraclavicular region in almost every operable case."^{41,42,81} Debois' Review ist zu entnehmen, dass Haagensen und Scout nahezu ein halbes Jahrhundert später konstatierten, dass eine klinisch evidente supraklavikuläre Metastasierung mit einer schlechten Prognose verbunden sei und ein Kriterium für Inoperabilität darstelle.²⁵ Auch Wangenstein griff mit seinen Äußerungen im Jahre 1950 erneut das Thema der supraklavikulären Metastasierung auf. Er war der Ansicht, dass die klassische Operation nach Halsted nicht radikal genug sei, da die extraaxillären Lymphknoten dabei nicht entfernt würden. Daraufhin führte er die ersten super-radikalen Mastektomien durch: wenn er in einer ersten konventionell durchgeführten radikalen Mastektomie das Vorhandensein axillärer Metastasen feststellte, so räumte er in einer zweiten Operation, die vier bis sechs Wochen nach der ersten stattfand, die parasternalen, mediastinalen und supraklavikulären Lymphknoten aus. Die super-radikale Mastektomie steigerte allerdings die Mortalität der Patientinnen und er selbst erkannte nur wenige Jahre später an, dass die Ergebnisse enttäuschend seien.⁸¹ 1966 stellte Jackson fest, dass die 10 Jahresüberlebensrate von Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen bei 5% liege und es ein Indiz für ein fortgeschrittenes, bereits metastasiertes Erkrankungsstadium wäre: "[...] it is suggestive that the supraclavicular recurrence is merely one island in the sea of metastatic disease already present."⁴⁵ Bezüglich der Therapie und Prognose bemerkte er, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht durch radikale Behandlungsformen verbessert werden könne. Allerdings führten diese in palliativer Hinsicht zu besseren Ergebnissen als einfachere Behandlungsformen.⁴⁵

Bis 1988 wurden nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) ipsilaterale supraklavikuläre Metastasen dem Prognosestadium IIIB zugeordnet.⁴ In der dritten Edition, erschienen im Jahr 1988, erfolgte eine Umklassifizierung supraklavikulärer Lymphknotenmetastasen. Sie wurden nun nicht mehr als lokoregionäre Metastasen im Sinne eines N3-Stadiums klassifiziert, sondern als M1, entsprechend des Prognosestadiums IV.³ Die Prognose wurde also jener bei Patientinnen, die bereits Fernmetastasen aufwiesen, gleichgesetzt. Kiricuta et al. bezeichneten in einer Untersuchung im Jahr 1993 die Umklassifizierung als gerechtfertigt. Sie verglichen die 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen, supraklavikulärem Rezidiv und Patientinnen mit Fernmetastasen und berechneten Werte von 34%, 16% und 16%. Daraus schlossen sie, dass die Prognose primärer Metastasen der des Rezidivs entspreche. Beide Manifestationsformen seien von schlechter Prognose, die jener von Patientinnen mit ersten Fernmetastasen gleiche. Des Weiteren bestätigten die Autoren, dass das Vorliegen supraklavikulärer Metastasen ein Indikator für Fernmetastasen sei und eine lokale Therapie das Gesamtüberleben nicht positiv beeinflusse. Daher sei als primäre Therapieintention eine palliative Variante zu wählen.⁴⁷

Erst durch die Studie von Brito et al.¹⁰ im Jahr 2001 erfolgte ein erneuter Wandel bezüglich der Klassifikation supraklavikulärer Metastasen. Brito et al. nutzten die Bezeichnung „Regional stage IV LABC“, für Patientinnen die ipsilaterale, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen aufwiesen, jedoch keine Anzeichen einer Fernmetastasierung. Damit grenzten die Autoren diese Gruppe bewusst von Patientinnen mit bereits vorliegenden Fernmetastasen ab. Sie konnten zeigen, dass die Patientinnen unter einer aggressiven, multimodalen Therapie, bestehend aus Chirurgie, Radio-, Chemo- und Hormontherapie, eine signifikant bessere Prognose hatten, als jene mit Fernmetastasen und beobachteten 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 41% bzw. 31%. Die Überlebensraten unterschieden sich nicht signifikant von Patientinnen im Stadium IIIB. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen wieder dem Prognosestadium III zuzuordnen seien und unter kurativer Intention multimodal therapiert werden sollten. Das vorherrschende Prognosestadium IV führe zu suboptimaler Therapie der Patientinnen.¹⁰ Im darauf folgenden Jahr erschien die neue, sechste Edition des AJCC cancer staging manuals.³⁹ Es wurde der Empfehlung von Brito Be-

achtung geschenkt und die ipsilateralen, supraklavikulären Metastasen wurden als regionale Lymphknotenmetastasen reklassifiziert. Das N3c Lymphknotenstadium entsprechend des Prognosestadiums IIIC wurde in die neue Klassifikation eingeführt. Ein aktuelles Literaturreview, das fünf weitere Studien zur Prognose supraklavikulärer Metastasen untersuchte, konnte die von Brito et al. vorgeschlagene Reklassifikation bestätigen.⁴⁰

2. Fragestellung

Die mit der vorliegenden Dissertationsschrift zu beantwortenden Fragestellungen lassen sich wie folgt formulieren:

1. Wie ist die Distribution der cervikalen Lymphknotenmetastasen von Mammakarzinompatientinnen zu den unterschiedlichen Halslymphknoten-Leveln? Manifestieren sich die cervikalen Lymphknotenmetastasen ausschließlich in der Fossa supraclavicularis oder finden sich auch weiter cranial gelegene Metastasen?
2. Wann manifestiert sich das Supraklavikularrezidiv und wie lange überleben Patientinnen nach dessen Diagnose?
3. Wieviele Patientinnen, die ein Supraklavikularrezidiv entwickelten, bildeten Fernmetastasen aus? Wann traten diese im zeitlichen Verlauf auf?
4. Besteht ein Einfluss der Lokalisation der cervikalen Metastasen auf das Überleben nach Rezidiv?
5. Besteht ein Einfluss der Merkmale des Primärtumors auf die verschiedenen Zeitspannen (Erstdiagnose - Supraklavikularrezidiv; Supraklavikularrezidiv - Tod und Erstdiagnose - Tod)?
6. Bestehen Unterschiede hinsichtlich der histo-pathologischen Eigenschaften zwischen Primärtumor und dessen primären Lymphknotenmetastasen und den Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Supraklavikularrezidivs?

3. Patienten und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um den oben genannten Fragestellungen nachzugehen wurden sämtliche Patientinnen eingeschlossen, die aufgrund des Verdachtes auf Vorliegen von cervikalen Lymphknotenmetastasen eines Mammakarzinoms in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zwischen 01.06.1998 und 20.03.2012 behandelt wurden.

Patientinnen, bei denen sich eine Metastasierung des Mammakarzinoms zu Organen der Kopf-Hals-Region nachweisen ließ, wurden ausgeschlossen. Diese Art von Metastasen stand nicht im Zentrum dieser Untersuchung. Es handelte sich hierbei um zwei Patientinnen, welche Metastasen in der Ohrspeicheldrüse und im Hypopharynx aufwiesen.

3.2 Datenerhebung und Datenerfassung

Die Daten wurden einer isolierten retrospektiven Analyse unterzogen. Zunächst wurden mit Hilfe der Operationspläne alle Patientinnen mit Mammakarzinomen identifiziert, bei denen eine Form der Neck dissection oder eine diagnostische Halslymphknotenexstirpation durchgeführt wurde. Weitere Patientinnen, die nicht operiert wurden und bei denen ausschließlich eine Feinnadelbiopsie erfolgte, konnten anhand der Analyse der Patientinnen, die mit Nebendiagnose eines Mammakarzinoms in der HNO behandelt wurden, identifiziert werden. Insgesamt wurden 34 Patientinnen in die Untersuchung eingeschlossen.

Aus den Patientenakten wurden das Geburtsdatum, das Datum der Erstdiagnose des Primärtumors und das Todesdatum, sofern die Patientinnen während des Zeitraums der Datenerhebung verstarben, erhoben. Weiterhin wurden alle vorhandenen Angaben zum Primärtumor erfasst. Diese Angaben wurden den gynäkologischen Arztbriefen und Pathologiebefunden der Universitätsklinik Marburg, zum Teil auch den Befunden externer Krankenhäuser entnommen. Zu den erhobenen Angaben zählten die genaue Lokalisation des Tumors mit Zuordnung zu den vier Quadranten der Brust, Histologie, Grading, Multifokalität, perinodales

Wachstum, Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa, Östrogen-, Progesteron- sowie HER2/neu Rezeptorstatus. Als Grundlage der Bewertung der Hormonrezeptorstatus wurde der IRS-Score nach Remmele und Stegner⁶⁹ verwendet, wobei in der vorliegenden Studie ab einem Score von größer oder gleich drei von hormonrezeptorpositiven Tumoren ausgegangen wurde. Der HER2/neu Status wurde als positiv angesehen, wenn immunhistochemisch eine Protein-Überexpression (IHC 3+) festgestellt wurde, oder eine Genamplifikation im Sinne einer positiven FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) vorlag.⁵² Außerdem wurden das TNM-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Angaben zur Fernmetastasierung und die Behandlung des Primärtumors erfasst.

Aus den Dokumentationen der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde konnten die Informationen zu den durchgeführten Lymphknotenexstirpationen gewonnen werden. Die Angaben zur Lokalisation und Anzahl der suspekten Lymphknoten wurden den Operationsberichten, Sonographie- und Pathologiebefunden entnommen, um eine genaue Zuordnung der Metastasen zu den unterschiedlichen Lymphknotengruppen des Halses zu ermöglichen. Wenn der klinische Verdacht der Metastasierung eines Adenokarzinoms der Mamma durch die pathologische Untersuchung bestätigt werden konnte, wurden analog zum Primärtumor, auch die Metastasen auf Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa, perinodales Wachstum sowie den Rezeptorstatus überprüft. Des Weiteren wurden Informationen zur Behandlung der Erkrankten nach Auftreten der cervikalen Metastasen erfasst. Hier wurde zwischen Radiotherapie, Chemotherapie, endokriner Therapie und Immuntherapie und deren unterschiedlichen Behandlungskombinationen unterschieden. Durch die Erhebung des Datums der Erstdiagnose des Primärtumors, der cervikalen Metastasen, der ersten Fernmetastase und des Todes bzw. dem Ende der Datenerhebung konnten diverse Zeitspannen berechnet werden.

3.3 Datenauswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2010 für Microsoft Windows 8. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der erhobenen Daten.

4. Ergebnisse

Deskription des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv umfasste 34 Patientinnen, die mit Verdacht auf cervikale Metastasen in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde behandelt wurden. Bei 33 der 34 Patientinnen (97%) war anamnestisch ein Mammakarzinom bekannt. Bei einer Patientin lag ein CUP-Syndrom vor, bei der die pathologische Untersuchung der Metastasen zur Diagnose eines Mammakarzinoms als Primärtumor beitrug. Bei 28 der 34 Patientinnen (82,4%) konnte durch die pathologische Untersuchung eine Metastasierung durch ein Adenokarzinom der Mamma bestätigt werden. Alle diese Patientinnen wurden auf die Charakteristika des Primärtumors sowie der Metastasen und deren Distribution zu den verschiedenen Halslymphknotengruppen untersucht. Bei den übrigen sechs Patientinnen (17,6%) konnten, entgegen des klinischen Verdachts, keine Metastasen nachgewiesen werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zweier Gruppen präsentiert. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Gruppe der Patientinnen, die ein pathologisch gesichertes, supraklavikuläres Rezidiv erlitten. In der zweiten Gruppe folgen Patientinnen, bei denen bereits bei Diagnosestellung des Primärtumors supraklavikuläre Metastasen vorlagen. Dazu zählt auch die Patientin mit initialem CUP-Syndrom.

4.1 Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv

Insgesamt 25 Patientinnen erlitten ein Supraklavikularrezidiv. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors betrug das mediane Lebensalter der Patientinnen 50,7 Jahre (Mittelwert: 49,4; SD: 11,1). Die jüngste Patientin war 29,2 Jahre, die älteste 70,4 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 19 Patientinnen (76%) bereits verstorben, wobei die mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an bei 90,8 Monaten lag (Mittelwert: 85,3; SD: 43,7). Fünf Patientinnen (20%) lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch, über eine Patientin fehlte die Information zum Überlebensstatus. Der Nachbeobachtungszeitraum vom Zeitpunkt der Diagnose betrug median 89,2 Monate (Mittelwert: 93,4; SD: 51,5).

4.1.1 Charakteristika des Primärtumors

Bei vier Patientinnen (16%) lagen zwei invasive Mammakarzinome vor. Bei diesen wurde das erstdiagnostizierte Mammakarzinom als Referenzpunkt gewählt.

Lokalisation

14 der Primärtumoren (56%) waren in der linken Brust lokalisiert, elf (44%) in der rechten Brust. Die Verteilung nach Quadranten ist in Tabelle 4 dargestellt.

	Absolut	Prozentual
Nicht genauer bezeichnet	13	52%
Mehrere Teilbereiche überlappend	4	16%
Oberer äußerer Quadrant	5	20%
Oberer innerer Quadrant	3	12%
Unterer äußerer Quadrant	0	0%
Unterer innerer Quadrant	0	0%
Gesamt	25	100%

Tabelle 4: Lokalisation des Primärtumors nach Quadranten

Histologie

Die häufigste histologische Diagnose war bei 21 Patientinnen (84%) das invasiv duktales Karzinom. Tabelle 5 zeigt die Histologie der Primärtumoren.

	Absolut	Prozentual
Invasiv duktales Karzinom	21	84%
Invasiv lobuläres Karzinom	2	8%
Histologie unbekannt	2	8%
Gesamt	25	100%

Tabelle 5: Histologie des Primärtumors des Gesamtkollektivs

Bei sechs Patientinnen (24%) ließ sich neben dem invasivem Karzinom eine DCIS-Komponente nachweisen, bei einer Patientin eine CLIS-Komponente.

T-Stadium

In Abbildung 3 ist die Verteilung der Größe des Primärtumors abgebildet. Die meisten Tumoren (84%) wurden als T1 oder T2 klassifiziert und hatten damit eine Primärtumorgröße von kleiner 50 mm im größten Durchmesser. Bei zwei Patientinnen (8%) überstieg der Tumor einen Durchmesser von 50 mm (T3). Der größte Tumor hatte einen Durchmesser von 55 mm. Bei drei Patientinnen (12%), die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, waren nur Angaben zur Tumorgröße nach neoadjuvanter Behandlung vorhanden. Es könnte daher eine Reduktion der Tumorgröße im Rahmen der Therapie stattgefunden haben. Bei zwei Patientinnen (8%) existierten keine Daten zur Primärtumorgröße.

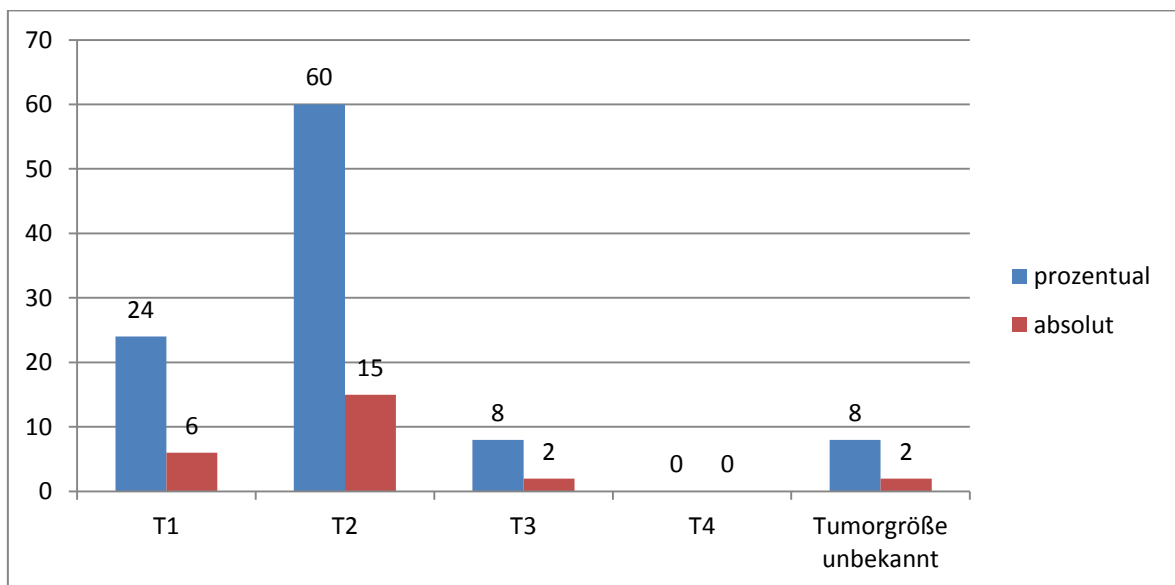


Abbildung 3: Größe der Primärtumoren

Primärer Lymphknotenstatus (N)

Abbildung 4 ist der Lymphknotenstatus der Primärtumoren zu entnehmen. Bei 13 Patientinnen (52%) lag ein N1-Stadium vor. In Abbildung 5 ist die Verteilung der Patientinnen nach Anzahl der bei Erstdiagnose diagnostizierten Lymphknotenme-

tastasen dargestellt. Sieben der 25 Patientinnen (28%) hatten bei Diagnose des Primärtumors keine Lymphknotenmetastasen (N0). Bei den Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen konnten median zwei Metastasen nachgewiesen werden (Mittelwert: 4; SD: 5,1). Maximal wurden 19 Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (siehe Abbildung 5).

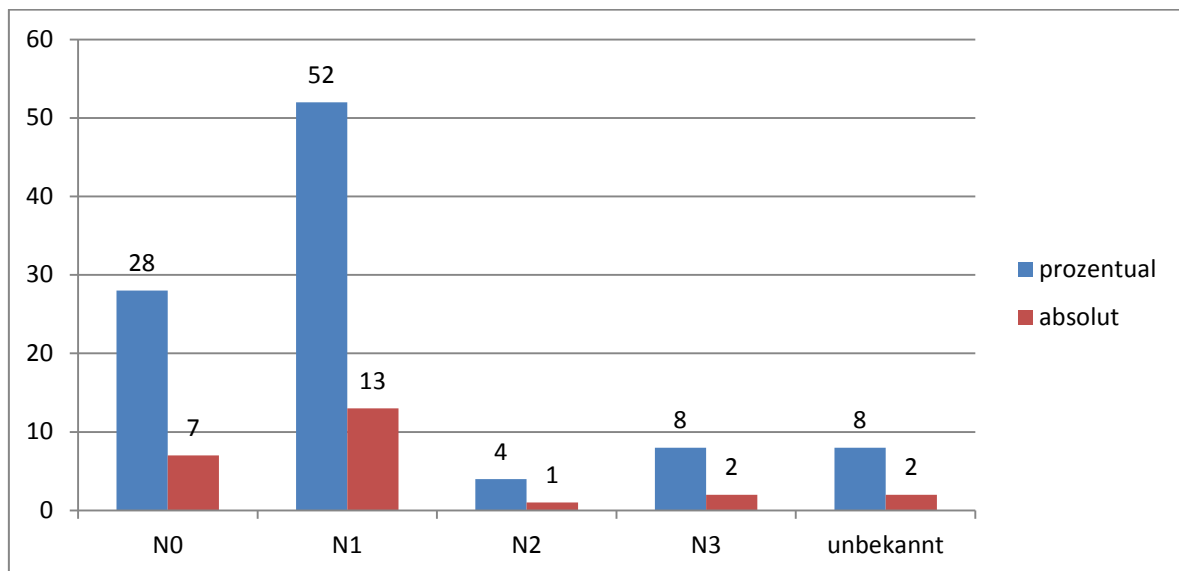


Abbildung 4: Lymphknotenstatus der Primärtumoren

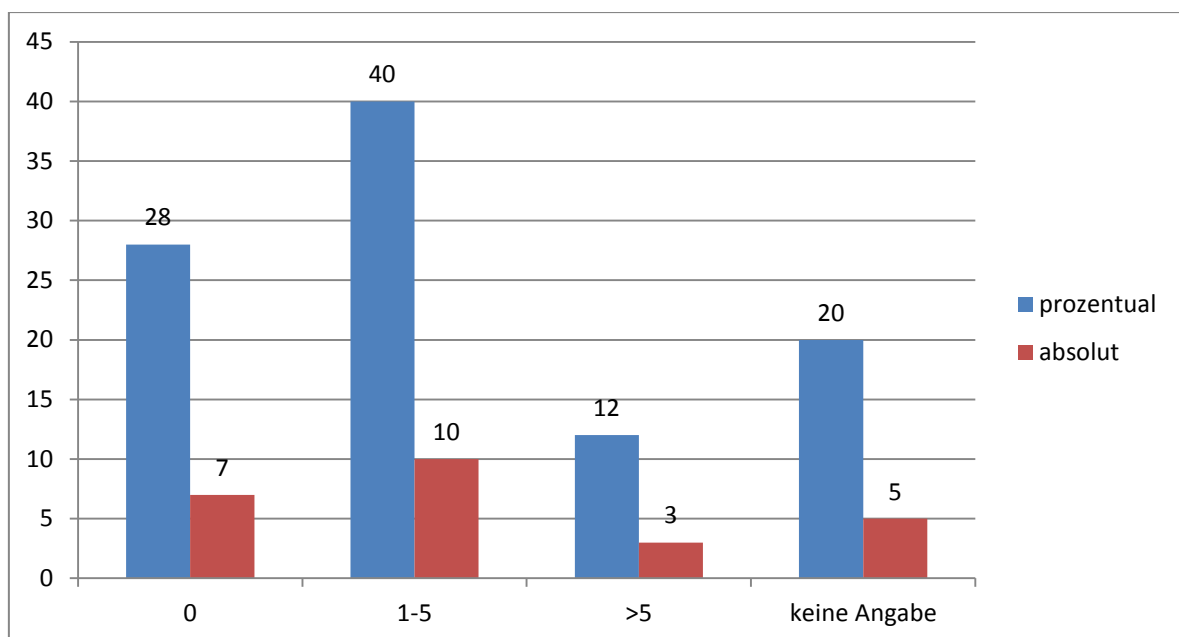


Abbildung 5: Anzahl der bei Erstdiagnose diagnostizierten Lymphknotenmetastasen

Perinodales Wachstum, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa

Bei sieben der 25 Patientinnen (28%) konnte die pathologische Untersuchung eine Lymphangiosis carcinomatosa des Primärtumors nachweisen. Der Tumor dreier Patientinnen (12%) zeigte ein perinodales Wachstum und bei einer Patientin konnte eine Hämangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden. Eine detaillierte Darstellung der Befunde zu perinodalem Wachstum, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa findet sich in Tabelle 6.

	Positiv	Negativ	Unbekannt	Gesamt
Perinodales Wachstum	3	20	2	25
Hämangiosis carcinomatosa	1	22	2	25
Lymphangiosis carcinomatosa	7	16	2	25

Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen mit perinodalem Wachstum, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa

Grading

Bei zwölf Patientinnen (48%) lagen mäßig differenzierte (G2) und bei elf Patientinnen (44%) gering differenzierte Tumoren (G3) vor. Bei zwei Patientinnen (8%) fanden sich keine Angaben zum Grading.

Rezeptorstatus

Die Primärtumoren wurden hinsichtlich des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Erfassung des Status des human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu), welcher zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren zählt. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse.

	Positiv		Negativ		Unbekannt		Gesamt	
ER	11	44%	10	40%	4	16%	25	100%
PR	13	52%	8	32%	4	16%	25	100%
HER2/neu	4	16%	11	44%	10	40%	25	100%

Tabelle 7: Rezeptorstatus des Primärtumors;

erste Spalte absolut, zweite Spalte prozentual, ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, HER2/neu = human epidermal growth factor receptor 2

4.1.2 Einteilung der Patientinnen nach Prognosestadien

Anhand der Informationen über Tumorgroße (T), primären Lymphknotenstatus (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen bei Diagnosestellung (M) konnten die Patientinnen retrospektiv in Prognosestadien bei Diagnosestellung eingeteilt werden. Bei einer Patientin lag bei Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung vor, dieser wurde entsprechend der Kriterien das Stadium IV zugewiesen. Bei zwei Patientinnen (8%), die in Abbildung 6 gekennzeichnet sind, konnten die Prognosestadien nur nach neoadjuvanter Behandlung bestimmt werden.

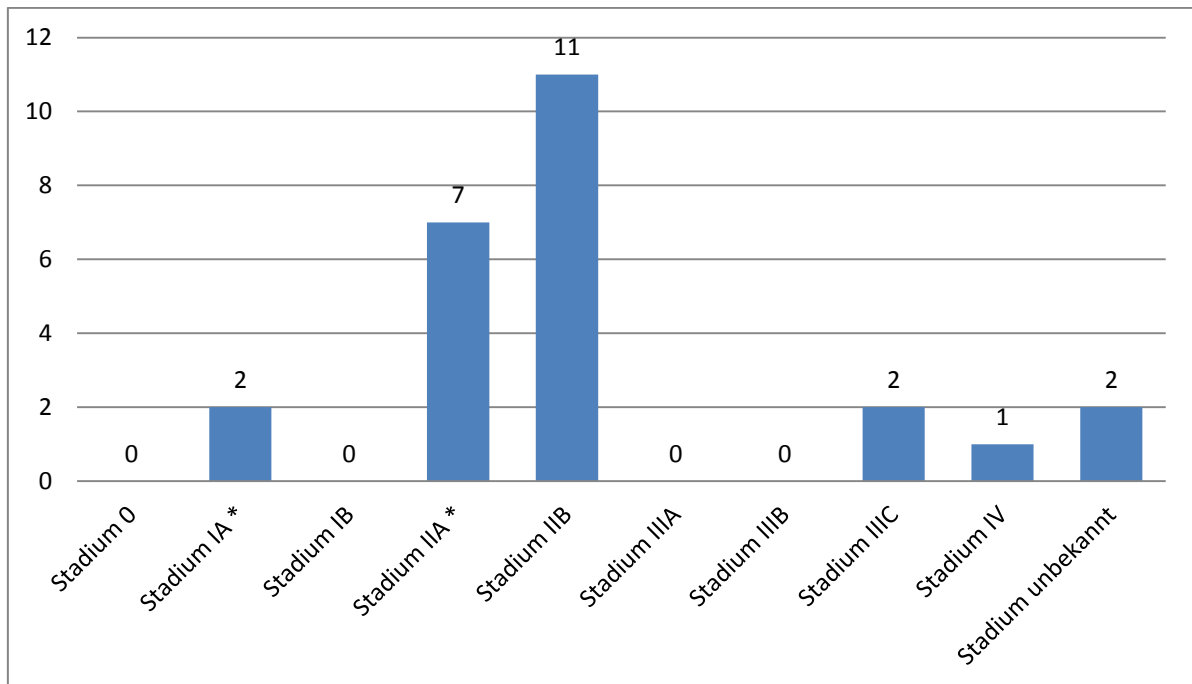


Abbildung 6: Prognosestadien bei Diagnosestellung;

*=Patientinnen, deren Prognosestadium nach neoadjuvanter Behandlung angegeben ist

4.1.3 Behandlung des Primärtumors

Bei 14 Patientinnen (56%) wurde eine Mastektomie durchgeführt, bei elf (44%) eine brusterhaltende Therapie. Eine Axilladisektion unterschiedlichen Ausmaßes wurde bei 21 Patientinnen (84%) durchgeführt, eine Patientin unterzog sich einer Sentinel-Lymphonodektomie.

13 Patientinnen (52%) erhielten nach chirurgischer Therapie eine adjuvante Strahlentherapie.

Adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden 17 Patientinnen (68%), von denen zwei zusätzlich neoadjuvant chemotherapiert wurden. Zwei weitere Patientinnen (8%) erhielten ausschließlich eine neoadjuvante Chemotherapie.

Eine endokrine Therapie mit einem selektiven Estrogenrezeptormodulator, wie zum Beispiel Tamoxifen, einem Aromataseinhibitor oder einem GnRH-Analogen erhielten 13 der 25 Patientinnen (52%) und eine Patientin erhielt eine, gegen den Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (HER2/neu) gerichtete, Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Dies war die einzige der vier Patientinnen mit

positivem HER2/neu Status bei der der Primärtumor nach 2004 diagnostiziert wurde. Bei den anderen drei Patientinnen erfolgte die Erstdiagnose vor 2004, was die ausbleibende Therapie mit Trastuzumab trotz positivem HER2/neu Status, erklärt.

4.1.4 Fernmetastasen

Lokalisation

Eine Patientin wurde bereits bei Diagnosestellung des Primärtumors als M1 klassifiziert. Bei weiteren 18 Patientinnen (72%) konnten während des Beobachtungszeitraums Fernmetastasen nachgewiesen werden. Diese traten zwischen 10,5 und 136 Monaten nach Erstdiagnose des Primärtumors auf. Die mediane Zeitspanne, der 19 Patientinnen bis zum Auftreten der ersten Fernmetastase betrug 67 Monate. Betrachtet man nur die 18 Patientinnen, die erst im Verlauf nicht aber primär Fernmetastasen aufwiesen, betrug die mediane Zeitspanne bis zu deren Auftreten 69,4 Monate (Mittelwert: 65,8; SD: 39,1).

In Tabelle 8 ist die Lokalisation der Fernmetastasen aufgelistet.

	Absolut	Prozentual
Pulmonal	10	40%
Ossär	9	36%
Hepatisch	8	32%
Cerebral	6	24%
Cutan	5	20%
Andere Lokalisation	10	40%

Tabelle 8: Lokalisation der Fernmetastasen;

Mehrfachangaben möglich, unter „andere Lokalisation“ wurden andere Organmetastasen, andere Weichteilmetastasen und Metastasen seröser Häute zusammengefasst

Überleben nach Auftreten der Fernmetastasierung

16 der 19 Patientinnen mit Fernmetastasen (84,2%) verstarben während des Beobachtungszeitraums. Das mediane Überleben dieser Patientinnen nach Auftreten der Fernmetastasierung betrug 28,3 Monate (Mittelwert: 30,1; SD: 20,9). Bei den Patientinnen, die noch lebten, betrug die Zeitspanne vom Auftreten der Fernmetastasierung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums median 62,7 Monate (Mittelwert: 62,7; SD: 59,4).

4.1.5 Angaben zum supraklavikulären Rezidiv

Dauer bis zum Auftreten der cervikalen Lymphknotenmetastasierung

Der mediane Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Nachweis der cervikalen Metastasen betrug 55,2 Monate (Mittelwert: 54,7; SD: 38,8). Die Zeitspanne betrug zwischen 2,9 und 151,4 Monaten.

Weitere cervikale Rezidive

Acht Patientinnen (32%) erlitten ein zweites cervikales Rezidiv. Dieses trat im Median 6,7 Monate (Mittelwert: 15,2; SD: 22,3) nach dem ersten Rezidiv auf. Eine Patientin hatte ein drittes, pathologisch gesichertes, cervikales Rezidiv.

Art der Histologiegewinnung

Bei 21 der 25 Patientinnen (84%) wurde eine selektive Neck Dissection, bei drei (12%) eine diagnostische Halslymphknotenexstirpation und bei einer Patientin wurde eine Feinnadelbiopsie durchgeführt. Eine selektive Neck Dissection bzw. eine diagnostische Halslymphknotenexstirpation wurde bei Patientinnen durchgeführt, bei denen eine Stanz- bzw. Feinnadelbiopsie nicht möglich oder deren Ergebnis nicht aussagekräftig war. Außerdem wurde dadurch die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse reduziert, die z.B. bei einer Punktion tumorfreier Lymphknotenabschnitte eines eigentlich von Karzinomzellen befallenen Lymphknotens besteht.

Anzahl der entnommenen Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen

Die bei der Operation gewonnenen Präparate wurden hinsichtlich der Anzahl der entnommenen Lymphknoten und der Anzahl der Lymphknotenmetastasen untersucht. Es wurden maximal 27 Lymphknoten entnommen und es fanden sich maximal 18 Metastasen (siehe Abbildung 7). Der Median lag bei 5 entnommenen Lymphknoten (Mittelwert: 9,2; SD: 7,9) und 3 Lymphknotenmetastasen (Mittelwert: 5,5; SD: 5,2).

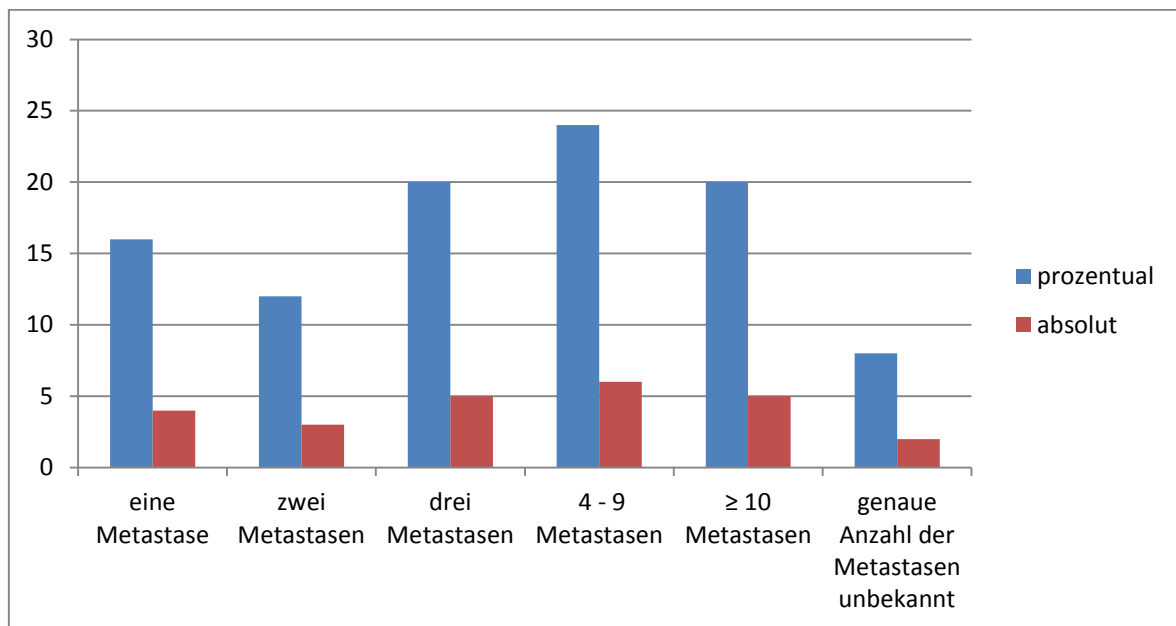


Abbildung 7: Verteilung der Patientinnen nach Anzahl der diagnostizierten cervikalen Lymphknotenmetastasen

Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Bei jeder Patientin wurde untersucht, in welchem der sechs Halslymphknotenlevel die Metastasen lokalisiert waren. In den cervikalen Leveln I und VI fanden sich bei keiner der Patientinnen Metastasen. Die Verteilung auf die cervikalen Level II-V zeigt Abbildung 8.

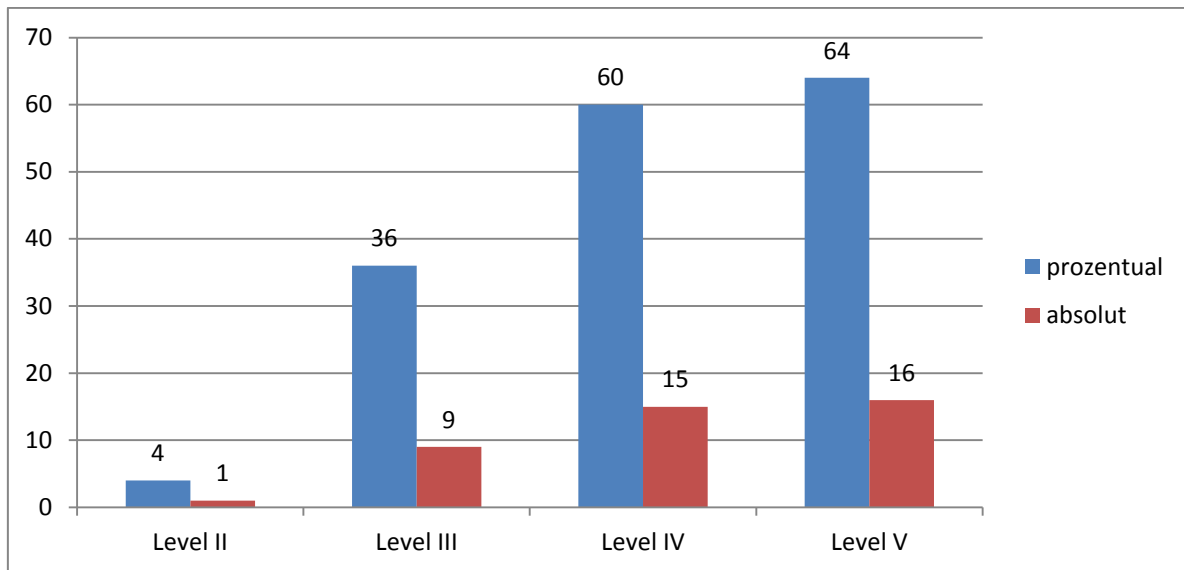


Abbildung 8: Lokalisation der Halslymphknotenmetastasen nach Leveln

Schließt man die cervikalen Level II und III bzw. Level IV und V zu jeweils einem Cluster zusammen wird die Diskrepanz zwischen im engeren Sinne supraklavikulären Metastasen (dies entspricht Cluster Level IV-V) und cranial der Supraklavikulargrube gelegenen Metastasen (Cluster Level II-III) noch deutlicher. Diesen Zusammenhang zeigt Tabelle 9. Dabei wird deutlich, dass 23 Patientinnen (92%) mindestens in einem der Level IV beziehungsweise V Metastasen hatten. Dagegen galt dies nur bei neun Patientinnen (36%) für die Level II beziehungsweise III. Isolierte Metastasen im Level II und III lagen nur bei zwei Patientinnen vor. In den übrigen sieben Fällen wiesen die Patientinnen simultan Metastasen im kaudal gelegeneren Cluster der Level IV und V auf.

	Absolut	Prozentual
Cluster Level II-III	9	36%
Cluster Level IV-V	23	92%

Tabelle 9: Metastasenlokalisierung nach Clustern

Präoperative Feinnadelpunktion

Bei 16 der 24 operativ behandelten Patientinnen (66,7%) erfolgte vor der Operation eine Feinnadelpunktion der suspekten Lymphknoten. Dabei konnten bei lediglich acht Punktionen (50%) maligne Zellen nachgewiesen werden. Fünf Punktionen (31,3%) waren nicht verwertbar oder zytologisch zweifelhaft und drei Punktionen (18,7%) lieferten ein negatives Ergebnis.

Perinodales Wachstum, Hämangiosis- und Lymphangiosis carcinomatosa

Die Untersuchung der Lymphknotenmetastasen auf perinodales Wachstum, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa ist in Tabelle 10 dargestellt. Die beim Rezidiv untersuchten cervikalen Metastasen von 19 der 24 operativ behandelten Patientinnen (79,2%) wiesen ein perinodales Wachstum auf. Dagegen wurde bei den axillären Metastasen, die bereits bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms bestanden, nur bei drei von 16 Patientinnen (18,8%) ein perinodales Wachstum beschrieben. Bei der Patientin, deren cervikales Rezidiv mittels Feinnadelpunktion gesichert wurde, konnte keine sichere Aussage über perinodales Wachstum, Lymphangiosis- und Hämangiosis carcinomatosa getroffen werden.

	Positiv	Negativ	Gesamt
Perinodales Wachstum	19	5	24
Hämangiosis carcinomatosa	5	19	24
Lymphangiosis carcinomatosa	11	13	24

Tabelle 10: Angaben zu perinodalem Wachstum, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa der cervikalen Metastasen aller operierter Patientinnen

Rezeptorstatus der cervikalen Metastasen

In Tabelle 11 ist der Rezeptorstatus der cervikalen Metastasen abgebildet. Ein positiver Östrogenrezeptorstatus konnte bei 28% der Patientinnen nachgewiesen werden. Für den Progesteron- bzw. human epidermal growth factor receptor 2 betrugen die Werte 16% und 32%.

	Positiv		Negativ		Unbekannt		Gesamt	
ER	7	28%	17	68%	1	4%	25	100%
PR	4	16%	20	80%	1	4%	25	100%
HER2/neu	8	32%	16	64%	1	4%	25	100%

Tabelle 11: Rezeptorstatus der cervikalen Metastasen

In Tabelle 12 werden die Rezeptorstatus von Primärtumor und Metastasen der 25 Patientinnen, bei denen ein cervikales Rezidiv nachgewiesen werden konnte, gegenübergestellt.

Der Anteil der Patientinnen mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor ist bei den Metastasen deutlich geringer als bei den Primärtumoren. Während bei den Primärtumoren der Anteil an Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor positiven Patientinnen noch 44% bzw. 52% betrug, sank dieser Anteil bei den Metastasen auf 28% bzw. 16%. Gegenätzlich stieg der Anteil an Östrogen- und Progesteronrezeptor negativen Patientinnen von 40% bzw. 32% bei den Primärtumoren auf 68% bzw. 80% bei den Metastasen. Bei vier Patientinnen (16%) konnte der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der Primärtumoren nicht ermittelt werden, bei den Metastasen fehlten die Informationen nur bei einer Patientin. Dies spricht für einen Verlust der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Krankheitsverlauf.

	Positiv		Negativ		unbekannt	
	PT	M	PT	M	PT	M
ER	44%	28%	40%	68%	16%	4%
PR	52%	16%	32%	80%	16%	4%
HER2/neu	16%	32%	44%	64%	40%	4%

Tabelle 12: Rezeptorstatus des Primärtumors (PT) und der cervikalen Metastasen (M) im Vergleich

Betrachtet man die Entwicklung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus bei den einzelnen Patientinnen, so ließen sich 15 Patientinnen identifizieren bei denen sich mindestens einer der beiden Rezeptorstatus während des Erkrankungsverlaufs änderte. Bei drei dieser 15 Patientinnen fand ein Wechsel der Rezeptorstatus erst zwischen erstem und zweitem Supraklavikularrezidiv statt. Die Ergebnisse der Entwicklung des Rezeptorstatus der einzelnen Patientinnen sind in Tabelle 13 dargestellt.

P	Östrogenrezeptorstatus		Progesteronrezeptorstatus		HER2/neu Status	
	Primärtu- mor	Metastasen (1.Rezidiv/ 2.Rezidiv)	Primärtu- mor	Metastasen (1.Rezidiv/ 2.Rezidiv)	Primärtu- mor	Metastasen (1.Rezidiv/ 2.Rezidiv)
1	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
2	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ
3	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv
4	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
5	Positiv	Unbekannt	Positiv	Unbekannt	Negativ	Unbekannt
6	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ	Positiv
7	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv
8	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv
9	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ	Positiv
10	Unbekannt	Negativ	Unbekannt	Negativ	Unbekannt	Negativ
11	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ	Unbekannt	Negativ
12	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ	Unbekannt	Negativ
13	Negativ	Positiv	Positiv	Positiv	Unbekannt	Negativ
14	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ
15	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ	Unbekannt	Negativ
16	Unbekannt	Negativ	Unbekannt	Positiv/Negativ	Unbekannt	Negativ
17	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Unbekannt	Negativ
18	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Unbekannt	Positiv
19	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ
20	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ
21	Unbekannt	Negativ	Unbekannt	Positiv/Negativ	Unbekannt	Negativ
22	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Unbekannt	Negativ
23	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv
24	Unbekannt	Positiv/Negativ	Unbekannt	Negativ	Positiv	Positiv
25	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ

Tabelle 13: Entwicklung der Rezeptorstatus von HER2/neu, Östrogen- und Progesteronrezeptor;

P = Patientin; grau markiert: Diskordanz im Rezeptorstatus

Sechs Patientinnen verloren im Krankheitsverlauf ihren positiven Östrogenrezeptorstatus. Eine Patientin dagegen, die beim Primärtumor noch einen negativen Rezeptorstatus aufwies, zeigte bei den Metastasen einen positiven Östrogenrezeptorstatus. Ein Zweitumor war bei dieser Patientin nicht bekannt. Die initiale Untersuchung des Rezeptorstatus erfolgte alio loco, so dass eine Überprüfung nicht möglich war.

Betrachtet man die Progesteronrezeptoren so ist Tabelle 15 zu entnehmen, dass zwölf Patientinnen einen Rezeptorverlust im Krankheitsverlauf aufwiesen.

In der Summe zeigten 14 Patientinnen im Krankheitsverlauf einen Verlust des Östrogen- oder Progesteronrezeptors oder gar beider Rezeptoren. Von diesen 14 Patientinnen wurden mindestens neun (64,3%) zuvor endokrin therapiert, im Sinne einer Therapie mit Tamoxifen bzw. einem Aromataseinhibitor. Bei den übrigen fünf Patientinnen lagen keine Daten zu einer vorangehenden endokrinen Therapie vor. Bei vier Patientinnen kam es zu einem Verlust des Östrogen- und Progesteronrezeptors. Bei zwei weiteren Patientinnen kam es bei negativem Östrogenrezeptorstatus zu einem Verlust des Progesteronrezeptors.

Bezüglich der bereits im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen zeigte die Analyse der Daten, dass Patientinnen, bei denen ein Rezeptorverlust im Krankheitsverlauf vorlag kürzere Überlebenszeitspannen aufwiesen. Hierbei zeigte sich, bei den Patientinnen mit Rezeptorverlust, eine mediane Zeitspanne von Erstdiagnose bis Tod von 85,2 Monaten (Mittelwert 80,0; SD: 51,1). Bezogen auf die Zeitspanne Supraklavikularrezidiv-Tod ergab sich ein Wert von 22,9 Monaten im Median (Mittelwert 23,9; SD: 18,4). Dagegen betrugen die Zeitspannen Erstdiagnose-Tod bzw. Supraklavikularrezidiv-Tod bei den Patientinnen ohne Änderung des Rezeptorstatus 90,8 bzw. 36,9 Monate im Median (Mittelwert: 91,2; SD: 35,8 bzw. Mittelwert: 41,9; SD: 33,4).

Behandlung nach cervikalem Rezidiv

Entsprechend des Primärtumors wurden nach cervikalem Rezidiv die verschiedenen Therapiemodalitäten, unterschieden nach Radiotherapie und systemischen medikamentösen Therapien, erfasst. Als strahlentherapeutisch behandelte Patien-

tinnen wurden nur jene gezählt, deren Bestrahlungsfeld die cervikale Region mit einschloss. Andere Patientinnen, die zwar eine Bestrahlung von Fernmetastasen, nicht aber des cervikalen Feldes erhielten, wurden hierunter nicht aufgeführt. Die Behandlungen nach cervikalem Rezidiv sind Tabelle 14 zu entnehmen.

	Absolut	Prozentual
Radiotherapie	14	64%
Chemotherapie	3	12%
Endokrine Therapie	13	52%
Immuntherapie	8	32%

Tabelle 14: Therapien nach cervikalem Rezidiv

Die Zahl derer, die eine Chemotherapie erhielten, sank von 19 Patientinnen (76%) beim Primärtumor auf drei Patientinnen (12%) nach cervikalem Rezidiv. Im Gegensatz dazu stieg die Zahl der immuntherapierten Patientinnen von einer Patientin nach Diagnose des Primärtumors auf acht (32%) nach Diagnose des cervikalen Rezidivs.

Überleben nach cervikalem Rezidiv

Das mediane Überleben nach Auftreten des ersten Rezidivs betrug 25,2 Monate (Mittelwert: 32,4; SD 27,4). Die mediane Nachbeobachtungsdauer bei den fünf Überlebenden nach cervikalem Rezidiv betrug 75 Monate (Mittelwert: 57,1; SD: 37,9).

4.2 Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen

Bei drei Patientinnen traten die supraklavikulären Metastasen nicht im Sinne eines Supraklavikularrezidivs auf, sondern waren bereits bei Diagnosestellung des Primärtumors vorhanden. Das mediane Erkrankungsalter betrug 61,9 Jahre (Mittelwert: 59,6; SD:5,0). Alle Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 48,4 Monate (SD: 33,3).

Bei einer der Patientinnen handelte es sich um ein CUP-Syndrom, wobei die supraklavikulären Metastasen 16 Monate vor Diagnose des Mammakarzinoms entdeckt wurden. Zwei Patientinnen wurden aufgrund der ausgedehnten cervikalen Metastasierung als M1 und nicht als N3c klassifiziert. Keine der Patientinnen entwickelte weitere Fernmetastasen. Die maximale Anzahl entnommener cervikaler Lymphknoten betrug 42, davon waren 27 Metastasen. In den folgenden Tabellen 15 und 16 sind die Merkmale der Primärtumoren und Metastasen dargestellt sowie deren Therapien.

P	TNM	Gra- ding	Prognose- stadium	Rezeptorstatus Primärtumor	Rezeptorsta- tus Metasta- sen	Andere histo- pathologische Aspekte
1	T4 N3c MX	G3	3C	ER -, PR -, HER2/neu +	ER -, PR -, HER2/neu +	Lymphangiosis carcinomatosa
2	T3 N3a pM1 (LYM)	G2	4	ER +, PR+, HER2/neu -	ER +, PR +, HER2/neu -	Tumorinvasion in den m. sternocleido- mastoideus
3	pT1c pN2 cM1 (LYM)	G3	4	ER +, PR +, HER2/neu +	unbekannt	Lymphangiosis carcinomatosa

Tabelle 15: Merkmale der Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen

P	Chirurgie	Radiotherapie	Chemotherapie	Endokrine Therapie	Immuntherapie
1	Mastektomie, ALNE	Ja (neoadjuvant)	Ja (neoadjuvant)	Nein	Ja
2	Mastektomie, ALNE	Ja	Nein	Ja	Nein
3	BET, ALNE	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 16: Therapie des Primärtumors der Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen;

BET = Brust erhaltende Therapie, ALNE = axilläre Lymphonodektomie

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv befanden sich 34 Patientinnen mit Mammakarzinom. Bei 28 dieser 34 Patientinnen (82,4%) konnten cervikale Metastasen nachgewiesen werden. Unter den Patientinnen mit cervikalen Metastasen lagen diese bei drei Patientinnen primär vor, während sie bei 25 in Form eines Rezidivs diagnostiziert wurden. Ein Großteil der Patientinnen des Gesamtkollektivs (73,5%) erhielt eine Selektive Neck Dissection. In Bezugnahme auf die unter 2. genannten Ziele dieser Arbeit können folgende Ergebnisse zusammenfassend festgehalten werden:

1. Bezüglich der Distribution der Halslymphknotenmetastasen bei den Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv zeigte sich, dass 16 Patientinnen (64%) Metastasen in Level V und 15 (60%) in Level IV hatten. Dagegen besaßen nur neun Patientinnen (36%) in Level III und nur eine Patientin in Level II Metastasen. Betrachtet man die Häufigkeiten nach Clustern so zeigte sich eine Häufigkeit von 92% für Cluster Level IV und V bei nur 36% für Cluster Level II und III. Im Median wurden fünf Lymphknoten entnommen und drei Lymphknotenmetastasen gesichert.
2. Die mediane Zeitspanne von Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten eines cervikalen Rezidivs betrug 55,2 Monate (Mittelwert: 54,7; SD: 38,8). Das mediane Überleben nach Diagnose des cervikalen Rezidivs betrug 25,2 Monate (Mittelwert: 32,4; SD: 27,4).
3. 19 der 25 Patientinnen (76%) mit Supraklavikularrezidiv entwickelten im Beobachtungsverlauf Fernmetastasen, 16 von ihnen starben. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Fernmetastasen betrug 67 Monate und die mediane Überlebenszeit nach Auftreten der Fernmetastasen 28,3 Monate.

- 4./5. Aufgrund des kleinen Gesamtkollektivs und der daraus resultierenden kleinen Gruppengrößen konnte keine inferenzstatistische Analyse durchgeführt werden, die es ermöglichte Punkt 4 und 5 der Fragestellung zu beantworten. Weder ein Einfluss der Merkmale des Primärtumors auf die Zeitspannen, noch ein Einfluss der Lokalisation der Metastasen auf das Überleben nach cervikalem Rezidiv ließ sich daher untersuchen. Als Grundlage für eine inferenzstatistische Analyse wurde eine Gruppengröße von mindestens 6 Patientinnen, je Gruppe, angesehen.
6. Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv hatten 16 Patientinnen primär axilläre Lymphknotenmetastasen. Von diesen 16 Patientinnen zeigten nur drei (18,8%) ein perinodales Wachstum. Dagegen wiesen 19 Patientinnen (76%), beim Supraklavikularrezidiv ein perinodales Wachstum auf. Bei einer Patientin fehlte diese Information, da das Rezidiv mittels Feinnadelpunktion gesichert wurde. Im Hinblick auf den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus zeigten sechs Patientinnen im Krankheitsverlauf einen Verlust der Östrogenrezeptoren und zwölf einen Verlust der Progesteronrezeptoren. Patientinnen, die im Krankheitsverlauf einen Rezeptorverlust aufwiesen, hatten kürzere Überlebenszeitspannen sowohl von Erstdiagnose des Primärtumors als auch vom Auftrittszeitpunkt des Supraklavikularrezidivs bis zum Tod.

Die Analyse der Daten ergab außerdem, dass bei Patientinnen, bei denen eine präoperative diagnostische Feinnadelpunktion erfolgte, nur in 8 von 16 Fällen (50%) maligne Zellen nachgewiesen wurden.

5. Diskussion

Beim Auftreten von cervikalen Lymphknotenmetastasen der Mamma wird in der Literatur nahezu ausschließlich von supraklavikulären Metastasen gesprochen. Vorarbeiten der Marburger Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde konnten jedoch belegen,⁷⁵ dass Metastasen der Mamma, wenn sie im Bereich der Halsweichteile auftreten, nicht isoliert in der Fossa supraclavicularis auftreten, sondern sogar cranio-jugulär im Bereich des Hals-Levels II. Strenggenommen handelt es sich allerdings nur bei Metastasen, die in der Fossa supraclavicularis gelegen sind, um loco-regionäre Metastasen, da diese Lymphknotenstationen den natürlichen Lymphabflusswegen der Mamma zugehörig sind.

Auch in der hier vorliegenden Untersuchung, in der 25 Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass die Metastasen nicht ausschließlich in den cervikalen Levels IV und Vb, entsprechend der anatomischen Lokalisation der Supraklavikulargrube gelegen sind. Zwar hatte die Mehrheit (92%) der Patientinnen Metastasen im Cluster der Level IV und V, allerdings zeigten auch 36% der Patientinnen Metastasen, die kranial der Supraklavikulargrube gelegen waren (Cluster der Level I-III).

Für das Cluster der Level IV und V finden sich in anderen, wenn auch deutlich kleineren, Untersuchungen vergleichbare Werte. So betrug der Anteil in der Marburger Arbeitsgruppe 91,7%,⁷⁵ während Sproson et al. 92,3% angaben.⁷⁶ Auffällig in der Studie von Sproson et al. ist jedoch, dass von 13 in der Studie aufgeführten Patientinnen zwölf (92,3%) Metastasen in Level V aufwiesen, keine allerdings Metastasen in Level IV. In der eigenen Untersuchung dagegen zeigte sich eine homogenere Verteilung zwischen den benachbarten Levels, die Werte betrugen 64% für Level V und 60% für Level IV.

Im Hinblick auf den Anteil der kranial der Supraklavikulargrube gelegenen Metastasen liegt der in der vorliegenden Untersuchung ermittelte Wert von 36% zwischen denen der Vergleichsuntersuchungen, in welchen die Werte 58,3%⁷⁵ bzw. 15,4%⁷⁶ betrugen. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patientinnen mit Metastasen innerhalb des Clusters der Level I-III simultan Metastasen im kaudal gelegeneren Cluster der Level IV und V vorlagen. Nur bei zwei der 25 Pati-

entinnen konnten isolierte Metastasen in den kranial gelegenen Lymphknotenleveln (Level I-III) nachgewiesen werden. In der Voruntersuchung betrug dieser Wert ebenfalls 8,3%⁷⁵. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass im überwiegenden Teil der Fälle eine Metastasierung entlang der Lymphbahnen von kaudal nach kranial erfolgt und ein Überspringen der Level IV und V eher als Ausnahme anzusehen ist.

In der hier vorliegenden Studie wurde das Supraklavikularrezidiv im Median 55 Monate nach Erstdiagnose des Primärtumors diagnostiziert. In den Studien von Sproson et al.⁷⁶ und van der Sangen et al.⁸⁴ trat das Rezidiv dagegen bereits 30 Monate nach Erstdiagnose auf. Einen ähnlichen Zeitraum (33 Monate) gaben Kiri-cuta et al.⁴⁷ in ihrer 1994 veröffentlichten Studie zur Untersuchung der prognostischen Signifikanz von supraklavikulären Metastasen an. Der 2011 von der Arbeitsgruppe um Pedersen publizierte Studie, mit dem bis dato größten Patientenkollektiv (305 Patientinnen) ist ein medianer Zeitraum von 27 Monaten nach Erstdiagnose zu entnehmen.⁶⁴ Allen Studien ist ein retrospektiver Ansatz und eine Inhomogenität der Patientenkollektive im Hinblick auf die Therapiemodalitäten der Primärtumoren gemeinsam, welches ein möglicher Grund für die Differenzen der angegebenen Zeitspannen sein könnte.

Im eigenen Patientenkollektiv trat bei einem Drittel der Patientinnen nach Median 6,7 Monaten ein zweites supraklavikuläres Rezidiv auf. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von van der Sangen et al.,⁸⁴ in deren Kollektiv es bei 34,3%, der nach erstem Rezidiv in vollständiger Remission befindlichen Patientinnen, zu einem zweiten Supraklavikularrezidiv kam. Auch Fentiman et al.³⁰ berichteten bereits 1986 über das Auftreten weiterer cervikaler Rezidive, wobei das zweite Rezidiv in ihrer Studienpopulation nach Median sechs Monaten diagnostiziert wurde. Erstaunlich ist der von den Autoren der Studie angegebene hohe Anteil an Patientinnen (80,0%), die weitere Rezidive erlitten.³⁰

Während im Kapitel 1.2.5 der Einleitung bereits auf die Rolle primärer supraklavikulärer Metastasen und insbesondere deren Klassifizierung entsprechend den Prognosekategorien des AJCC Cancer Staging Manuals im historischen Verlauf eingegangen wurde, wird im folgenden Abschnitt die Prognose des Supraklavikularrezidivs betrachtet.

In der hier vorliegenden Studie lag eine mediane Überlebenszeit von 25 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 28% nach Diagnose des Supraklavikularrezidivs vor. Eine der ersten Studien zur Prognose von Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv wurde 1986 von Fentiman et al.³⁰ durchgeführt. Die Arbeitsgruppe um Fentiman verglich die Prognose von Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv mit der Prognose von Patientinnen mit solitärem bzw. multiplem Hautrezidiv. Dabei gaben sie für die 35 Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv eine 5-Jahres-Überlebensrate nach Rezidiv von 34% an.

Eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 16% zeigte sich in dem Patientenkollektiv von Kiricuta et al.⁴⁷ Sie verglichen Patientinnen mit primären supraklavikulären Metastasen, Supraklavikularrezidiv und Fernmetastasen. Dabei entsprach die Prognose der Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv derer mit Fernmetastasen, für welche sie ebenfalls eine 5-Jahres-Überlebensrate von 16% berechneten. Gänzlich andere Ergebnisse präsentierten Chen et al.¹⁴ in einer 2006 von ihnen publizierten Studie mit der Zielsetzung die Prognose von Patientinnen mit isolierten supraklavikulären Metastasen zu analysieren und abzuschätzen, ob die Prognose derer mit Fernmetastasen entspricht. Sie kamen zu dem Schluss, dass dies nicht der Fall sei, sondern die Prognose vielmehr der von Patientinnen mit Lokalrezidiv entspräche. Für ihre Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv ermittelten sie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 33,6%, verglichen mit 34,9% für die Gruppe mit Lokalrezidiv und 9,1% für die Gruppe mit Fernmetastasen. Auch van der Sangen et al.⁸⁴ gaben an, dass die Prognose von Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv besser sei, als die der Patientinnen mit Fernmetastasen. Dennoch sei ein isoliertes Supraklavikularrezidiv häufig ein Vorbote einer disseminierten Metastasierung. Das Hauptproblem sei demnach weniger eine Tumorkontrolle der Supraklavikularregion zu erreichen, sondern vielmehr eine Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf zu verhindern. So konnten sie in ihrem Kollektiv zwar bei 83% eine komplette Remission der supraklavikulären Tumorsituation erreichen, dennoch überlebten nur 22% mehr als fünf Jahre, ohne Fernmetastasen auszubilden.⁸⁴ Obwohl in der vorliegenden Studie nicht ausschließlich Patientinnen mit isoliertem Supraklavikularrezidiv betrachtet wurden, zeigen auch die eigenen Daten einen hohen Anteil an Patientinnen (76%), die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickelten. Die Ergebnisse aller oben angeführten Studien

schwanken um das Ergebnis der derzeit größten retrospektiven Untersuchung zur Prognose des Supraklavikularrezidivs mit insgesamt 305 Patientinnen in der die 5-Jahres-Überlebensraten mit 24% beziffert wurde.⁶⁴

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Prognose des Supraklavikularrezidivs insgesamt schlecht ist und die 5 Jahres-Überlebensrate in den meisten Studien zwischen 16 und 38% liegt.^{14,30,47,47,64,65,84} Außerdem kommt es häufig zeitnah zur Ausbildung von Fernmetastasen.⁸⁴ Jedoch konnte gezeigt werden, dass das Supraklavikularrezidiv nicht zwangsläufig eine palliative Situation darstellt und durch gute Kontrolle der lokoregionären Situation mittels multimodaler Therapieansätze eine Prognoseverbesserung erzielt werden kann.^{14,64,65}

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, inwiefern es im Erkrankungsverlauf zu histo-pathologischen Veränderung des Tumors kommt. Auffällig war, dass beim Supraklavikularrezidiv häufiger eine Lymphangiososis carcinomatosa und ein perinodales Wachstum nachgewiesen werden konnte, als beim Primärtumor, bzw. dessen axillären Metastasen. Während beim Supraklavikularrezidiv 76% der Metastasen ein lymphknotenkapsel-überschreitendes Wachstums aufwiesen, war dies nur bei 18,8% der axillären Metastasen der Fall. Bezogen auf eine Infiltration der Lymphbahnen mit Tumorzellen betrugen diese Werte 44% bzw. 28%. Dies könnte ein Zeichen für ein aggressiveres Wachstumsmuster der Tumoren im Krankheitsverlauf sein. Außerdem beobachteten wir bei einem großen Teil der Patientinnen Veränderungen der Rezeptorstatus im Erkrankungsverlauf. Auf diese Ergebnisse wird nach einem kurzen Überblick zur Bedeutung der Rezeptorstatus eingegangen.

Das Wissen über den Hormonrezeptorstatus von Tumoren ist aus einigen Gründen von klinischem Interesse und ist daher heutzutage zu einem essentiellen Bestandteil der Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs sowohl im Früh- als auch im bereits metastasierten Stadium geworden. Der Rezeptorstatus stellt einen wichtigen prognostischen Wert dar. Es konnte gezeigt werden, dass sich Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus im Wachstumsmuster und Metastasierungsverhalten von Tumoren mit negativem Hormonrezeptorstatus unterscheiden¹⁸ und sich dies unter anderem in längeren Überlebensraten bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen widerspiegelt.^{32,38} So analysierten Grann et al.³⁸

den Einfluss des Rezeptorstatus auf das Überleben mit Hilfe der Daten des SEER's Programms (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program). Es standen ihnen Informationen zum Rezeptorstatus von über 155.000 Patientinnen zur Verfügung, die zwischen 1990 und 2000 mit Brustkrebs diagnostiziert wurden. Sie fanden ein längeres Überleben der hormonrezeptorpositiven Patientinnen in allen Stadien und Altersgruppen verglichen mit den hormonrezeptornegativen Patientinnen. Da in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv ein Teil der Patientinnen endokrin therapiert wurde, lässt sich allerdings keine Aussage darüber treffen, ob der Überlebensvorteil auf einen weniger aggressiven Verlauf des Tumorleidens bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen zurückzuführen ist oder der Überlebensvorteil dem Einfluss einer endokrinen Therapie zu verdanken ist. Die Arbeitsgruppe um Fisher et al.³² untersuchte dagegen eine Gruppe von Patientinnen, die lediglich operiert wurde und keine systemisch-adjuvante Therapie erhielt. Auch in dieser Gruppe nicht endokrin therapierter Patientinnen fanden sie höhere Überlebensraten der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen.

Als mögliche Gründe für die schlechtere Prognose hormonrezeptornegativer Patientinnen werden, neben der fehlenden Zugänglichkeit für endokrine Therapieschemata, ein aggressiveres Wachstums- und Metastasierungsverhalten Östrogenrezeptor-negativer Tumoren angesehen. So konnten Studien von Elston et al.²⁹ und Meyer et al.⁵⁸ bereits in den 80er Jahren zeigen, dass die Rezeptornegativen Tumoren schlechter differenziert sind und eine höhere Zellteilungsrate aufweisen. Darüber hinaus finden sich in der Untersuchung von Campbell et al.¹³ Hinweise darauf, dass Östrogenrezeptor-negative Tumoren häufiger lokale Lymphknotenrezidive ausbilden und Fernmetastasen Östrogenrezeptor-negativer Tumoren eher in Hirn und Leber lokalisiert sind. Dies sei deshalb von Bedeutung, da Fernmetastasen, welche dort lokalisiert sind, in der Regel mit einer schlechteren Prognose assoziiert seien, als Fernmetastasen in Knochen, Weichteilen und Genitalien, dem bevorzugten Manifestationsort von Fernmetastasen Östrogenrezeptor-positiver Tumoren.

Auch der HER2/neu-Status ist von prognostischem und prädiktivem Wert. Tumoren von Patientinnen, die eine Amplifikation oder Überexpression des HER2/neu

aufweisen, sind schlechter differenziert und haben aggressivere Tumormerkmale wie erhöhte Zellteilungs- und Wachstumsrate sowie ein erhöhtes Metastasierungspotential.⁴³ Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen steht auch die schlechtere Prognose von Patientinnen mit HER2/neu positiven Tumoren.^{17,79} Von noch größerer Bedeutung ist allerdings der prädiktive Wert des HER2/neu-Status. Ein positiver Rezeptorstatus ermöglicht die Therapie mit Trastuzumab, einem monoklonalen gegen den Wachstumsfaktorrezeptor gerichteten Antikörper, für den in mehreren Studien eine signifikante Prognoseverbesserung nachgewiesen werden konnte.^{43,66}

Neben der Bedeutung der Rezeptorstatus als prognostischem und prädiktivem Parameter im Rahmen der Primärdiagnostik und Reevaluation bei Rezidiven des Mammakarzinoms kann die Bestimmung der Hormonrezeptorstatus auch in anderen Situationen von Relevanz sein. Insbesondere bei neu aufgetretenen Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich kommen verschiedene Entitäten als Primärtumor in Betracht² und Metastasen eines Mammakarzinoms stellen dabei nicht die erste Differentialdiagnose dar.⁷³ Eine Bestimmung der Hormonrezeptoren kann in solchen Fällen bei der Suche des Primärtumors behilflich sein.⁷⁶

Wie bereits erwähnt kam es bei einigen der in der eigenen Studie eingeschlossenen Patientinnen zu einem Wechsel der Rezeptorstatus im Krankheitsverlauf. Dabei stand bei unserer Untersuchung der Vergleich zwischen Rezeptorstatus der Primärtumoren und Supraklavikularrezidiv im Vordergrund. In anderen zum Thema Rezeptorwechsel publizierten Studien wurde dagegen meist der der Rezeptorstatus von Primärtumor, dessen axillären Lymphknotenmetastasen, Lokalrezidiv und Fernmetastasen verglichen.

Bereits 1989 konstatierten Brunn et al.,¹¹ dass es im Krankheitsverlauf zur Änderung der Expression von Hormonrezeptoren komme. Sie fanden in ihrer Studie abnehmende Anteile Östrogenrezeptor-positiver Tumoren. Während 41% der Primärtumoren einen positiven Rezeptorstatus aufwiesen, war das in nur 35%, 20% bzw. 17% für die Lymphknoten-, Knochenmarks- und Lebermetastasen der Fall. Sie beschrieben eine Diskordanz des Rezeptorstatus zwischen Primärtumor und Knochenmarks- bzw. Lebermetastasen in 41% bzw. 44% ihrer Proben, wobei es meist zu einem Verlust der Rezeptoren gekommen sei. Bestärkt durch diese Er-

gebnisse äußerten sie die Hypothese, dass Östrogenrezeptor-negative Tumoren sich aggressiver verhielten und über ein höheres Metastasierungspotential verfügten als Östrogenrezeptor-positive Tumoren.¹¹

Jabbour et al.⁴⁴ untersuchten in ihrem 2012 publizierten Review 45 Studien zu Änderungen des Rezeptorstatus. Sie ermittelten den Anteil der Rezeptorwechsel im Vergleich zum Primärtumor für alle drei Rezeptoren (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und HER2/neu) und unterschieden dabei vier Gruppen: Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Lokalrezidiv sowie eine Gruppe nach neoadjuvanter Therapie. Aus ihren Ergebnissen lässt sich zusammenfassen, dass unabhängig von der Lokalisation die größte Diskordanzrate (13-32%) beim Progesteronrezeptor vorlag. Auch beim Östrogenrezeptor kam es in 13-22% der Fälle zur Diskordanz, während der HER2/neu die stabilsten Werte (7-9%) zeigte. Bezüglich der Richtung des Rezeptorwechsels kam es bei den Hormonrezeptoren meist zum Verlust der Rezeptoren. In einem Großteil der von Ihnen untersuchten Studien lag das Verhältnis von Verlust zu Gewinn für den Östrogen- und Progesteronrezeptor bei etwa 2 – 3 zu 1. Eine deutliche Tendenz zu Verlust bzw. Gewinn des Rezeptors ließ sich für den HER2/neu dagegen nicht beschreiben. Außerdem berichteten sie über höhere Diskordanzraten im Hormonrezeptorstatus bei den Fernmetastasen als bei den Lymphknotenmetastasen.⁴⁴ Diese progressive Veränderung der Hormonrezeptoren im Erkrankungsverlauf entspricht der Vorstellung des natürlichen Voranschreitens des Tumorleidens und steht im Einklang mit den oben erwähnten Ergebnissen von Brunn et al.¹¹

Ein anderes Review von der Arbeitsgruppe um Yao⁹⁰ bestätigte die Ergebnisse von Jabbour et al. Zusätzlich verglichen sie aber den Rezeptorstatus des Primärtumors mit dem synchron auftretender axillärer Lymphknotenmetastasen. Auch für diese Form der Metastasierung konnten sie, mittels der von ihnen analysierten Studien, zeigen, dass es häufig zur Diskordanz der Rezeptorstatus kam. Bei den Hormonrezeptoren lag in den meisten von ihnen untersuchten Studien eine Diskordanzrate von 20-30% vor, wobei auch hier eine klare Tendenz in Richtung Rezeptorverlust beobachtet wurde. Der HER2/neu Status wechselte weniger häufig und hinsichtlich der Richtung des Wechsels beobachtete man keine klare Tendenz. Aufgrund dieser Beobachtungen lautete ihre Empfehlung, nicht nur bei Re-

zidiven die Rezeptorstatus zu reevaluieren, sondern ebenfalls routinemäßig den Rezeptorstatus des Primärtumors mit dem der axillären Metastasen zu vergleichen. Dies sei vor allem deshalb relevant, da es die Therapieentscheidung beeinflusse. Zum Beispiel sollten Patientinnen mit negativem ER-Status des Primärtumors, aber positivem Status der Metastasen, endokrin therapiert werden, da ein Ansprechen auf die Therapie zu erwarten sei. Ein Wechsel der Rezeptorstatus in umgekehrter Richtung könnte dagegen zu verstehen helfen, warum manche Patientinnen trotz positivem Rezeptorstatus des Primärtumors schlecht auf eine endokrine Therapie ansprechen. Auch ein Wechsel der Prognosestadien nach St. Gallen sei bei diskordantem Rezeptorstatus möglich.⁹⁰

Wie anhand der oben diskutierten Studien gezeigt wird, herrscht in der Literatur Einigkeit über die Variabilität der Rezeptorstatus im Erkrankungsverlauf, und in Bezug auf die Hormonrezeptoren sogar über die vorwiegende Richtung dieser Veränderungen. Dennoch bleiben die Ursachen für dieses Phänomen weitgehend unklar. Als solche werden, neben der natürlichen Tendenz der Tumorzellen zur progredienten Dedifferenzierung,^{58,76} vor allem der Einfluss neoadjuvanter und adjuvanter Therapien auf die Tumorbiologie diskutiert.^{9,24,44,83} Van de Ven et al.⁸³ untersuchten in ihrem Review den Einfluss neoadjuvanter Chemotherapien auf den Rezeptorstatus und stellten fest, dass es bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, häufiger zu Veränderungen im Rezeptorstatus kam, als bei Patientinnen, die keine erhielten. Insbesondere die Hormonrezeptoren zeigten Veränderungen nach neoadjuvanter Chemotherapie, während der HER2/neu sich als stabiler erwies. Wurde allerdings Trastuzumab zur neoadjuvan-ten Chemotherapie hinzugefügt, ließ sich auch eine höhere Variabilität im HER2/neu nachweisen.⁸³ Andere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf Veränderung der Rezeptorstatus nach adjuvan-ten Therapien. So berichteten Curtit et al.²⁴ über einen Wechsel des Östrogenrezeptorstatus nach anthrazyklin-haltigen Chemotherapien²⁴ und Bogina et al.⁹ über einen Verlust der Progesteron-rezeptoren nach endokriner Therapie.

In der vorliegenden Studie wurde der Rezeptorstatus der Primärtumoren mit denen der cervikalen Metastasen verglichen. Dabei konnten wir bei 16 der 25 Patientinnen (64%) eine Änderung mindestens eines der drei untersuchten Rezeptoren

feststellen. Bei drei dieser 16 Patientinnen trat der Wechsel des Rezeptorstatus erst beim zweiten Supraklavikularrezidiv auf. 28% zeigten eine Veränderung im Östrogenrezeptorstatus, während die Werte für den Progesteronrezeptor und HER2/neu 48% und 12% betrugen. Beim Östrogenrezeptor zeigten sechs Patientinnen einen Verlust der Positivität und eine Patientin einen Gewinn, hierbei muss diskutiert werden, ob bei dieser Patientin eine Fehlbestimmung oder ein unentdeckter Zweittumor vorlag. Bei 12 Patientinnen kam es zum Verlust des Progesteronrezeptors. Alle Patientinnen mit HER2/neu Änderung zeigten einen Wechsel von negativem zum positivem Rezeptorstatus. Bezüglich der Veränderungen des HER2/neu sollte aber angemerkt werden, dass bei zehn Patientinnen die Information zum Rezeptorstatus der Primärtumoren fehlte. Dies hing wahrscheinlich damit zusammen, dass die Bestimmung des HER2/neu-Status erst seit einigen Jahren zur klinischen Routine gehört, während es bei den Hormonrezeptoren schon seit langer Zeit der Fall ist.

Eine vergleichbare Studie zur Änderung des Rezeptorstatus bei Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen publizierten Sproson et al.⁷⁶ im Jahr 2012. In ihrer Untersuchung mit einem deutlich kleineren Patientenkollektiv von insgesamt 13 Patientinnen zeigten insgesamt fünf (38%) eine Diskordanz im Rezeptorstatus. Dabei betrugen die Werte 23%, 31% und 15% für den Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und HER2/neu. Auch in ihrer Untersuchung kam es vorwiegend zu einem Verlust der Rezeptoren.

Sowohl unsere als auch die Studie von Sproson et al. zeigt, dass es beim Rezeptorstatus von Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen zu ähnlichen Veränderungen kommt, wie für andere Lokalisationsorte von Metastasen beschrieben. Beide Studien konnten zeigen, dass der Progesteronrezeptor, gefolgt vom Östrogenrezeptor, die höchste Variabilität im Erkrankungsverlauf aufweist. Der HER2/neu-Status dagegen zeigte, wie in anderen Studien beschrieben, geringere Diskordanzraten.

In der hier vorliegenden Studie analysierten wir die Zeitspannen von Erstdiagnose des Primärtumors bis Tod und von Supraklavikularrezidiv bis Tod für die Patientinnen mit Rezeptorverlust und verglichen diese mit denen der Patientinnen, bei

denen ein Rezeptorverlust ausblieb. Es zeigte sich für beide Zeitspannen eine kürzere Überlebenszeit in der Gruppe der Patientinnen mit Rezeptorverlust. Die mediane Zeitspanne vom Supraklavikularrezidiv bis zum Tod betrug in der Gruppe ohne Rezeptorverlust 36,9 Monate während sie in der Gruppe mit Rezeptorverlust nur 22,9 Monate betrug. Ähnliche Ergebnisse erwarteten Sproson et al.,⁷⁶ da sie davon ausgingen, dass ein Rezeptorverlust mit einer Dedifferenzierung des Tumors einherginge und deshalb mit einer schlechteren Prognose assoziiert sei. Allerdings konnten ihre Daten diese Erwartungen nicht bestätigen.

Insgesamt existieren wenige Studien, die den Einfluss der Rezeptorstatus der Metastasen auf die Prognose der Patientinnen untersuchen. Eine Studie, die sich jedoch genau dies zum Ziel setzte, wurde im Jahr 2005 von der Arbeitsgruppe um Lower⁵³ publiziert. Sie fanden heraus, dass Patientinnen mit Verlust des Östrogenrezeptors im Krankheitsverlauf eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufwiesen, als Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor der Metastasen. Für den Progesteronrezeptor konnten sie eine solche Assoziation nicht nachweisen. Sie schlussfolgerten, dass der Östrogenrezeptorstatus der Metastasen ein besserer Prädiktor der Überlebenszeit sei, als der Status der Primärtumoren und daher die Behandlung von Metastasen nicht ausschließlich vom Rezeptorstatus des Primärtumors abhängig gemacht werden sollte. Eine weitere Studie, die die prognostische Signifikanz eines Rezeptorwechsels untersuchte wurde 2014 von Matsumoto et al.⁵⁵ publiziert. Sie konnten zeigen, dass Patientinnen bei denen es zu einem Gewinn des Progesteron- und Östrogenrezeptors im Krankheitsverlauf kam, eine signifikant bessere Prognose hatten als solche bei denen der Rezeptorstatus im Krankheitsverlauf negativ blieb. Sie äußerten die Vermutung, dass der Überlebensvorteil hormonrezeptorpositiver Patientinnen möglicherweise auf ein langsames Wachstum solcher Tumoren zurückzuführen sei.

Zusammenfassend stehen die Ergebnisse der eigenen Studie, wie anhand der oben diskutierten Studien gezeigt, weitestgehend im Einklang mit den Ergebnissen der zum Thema vorliegenden Literatur. Dennoch gibt es einige erwähnenswerte Einschränkungen an der eigenen Studie, die im Folgenden angesprochen werden. Eines der Hauptprobleme dieser Studie ist die geringe Anzahl an Patientinnen. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der daraus resultierenden

kleinen Gruppengrößen, ließ sich keine inferenzstatistische Analyse durchführen. Die ermittelten Daten haben daher rein deskriptiven Charakter. Andere Studien mit ähnlichen Fragestellungen berichteten über vergleichbare Probleme.^{75,76} Dies hängt vor allem mit der Tatsache zusammen, dass das Supraklavikularrezidiv einen insgesamt seltenen Manifestationsort eines Rezidivs beim Mammakarzinom darstellt. Darüber hinaus erfolgte die Behandlung des Primärtumors einiger der in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen in anderen Krankenhäusern, was es erschwerte den Datensatz zu vervollständigen. Um aussagekräftigere Untersuchungen zu den in dieser Studie dargestellten Aspekten des Supraklavikularrezidivs durchzuführen bedarf es einer besseren Dokumentation der Patientendaten und der Zusammenarbeit mit anderen Zentren. Ein bundesweites Register mit Daten von Patientinnen mit Supraklavikularrezidiv würde die Erforschung einiger Aspekte mit Sicherheit erleichtern. Interessant wäre es in einem größeren Patientenkollektiv der Fragestellung nachzugehen, ob die Lokalisation der Metastasen sowie ein Rezeptorverlust im Krankheitsverlauf einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patientinnen haben. Fragen, die diese Studie nicht abschließend beantworten kann.

Es bleibt festzuhalten, dass zur Prognose von Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen weiterhin Forschungsbedarf besteht. Das Wissen, inwiefern sich die Lokalisation der Metastasen und ein Wechsel der Rezeptorstatus auf die Prognose der Patientinnen niederschlagen ist vor allem für die Therapieentscheidung von Bedeutung. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren, aufgrund der mangelnden Studienlage keine Therapierichtlinien und die Behandlung der Patientinnen ist sehr von der individuellen Einschätzung der behandelnden Ärzte geprägt. Dies konnte eindrucksvoll durch eine 2012 von Bisase und Kerawala⁷ in Großbritannien durchgeführte Untersuchung gezeigt werden. Sie befragten 185 Ärzte der behandelnden Fachdisziplinen zu deren Einschätzung eines fiktiven Falls einer Patientin mit cervikalen Metastasen. Dabei stellten sie deutliche Inhomogenitäten im Antwortmuster der Ärzte fest. Sie schlussfolgerten, dass es wichtig sei mit Hilfe einer verbesserten Zusammenarbeit im Sinne sogenannter „multicentre collaboration[s]“ evidenz-basierte Leitlinien für das Patientenkollektiv zu entwickeln, um so eine suboptimale Behandlung von Patientinnen zu verhindern.

In der vorliegenden Studie wurde die Distribution cervikaler Lymphknotenmetastasen beim Mammakarzinom untersucht. Es konnte bestätigend zur Voruntersuchung aus dem Jahre 2006 gezeigt werden,⁷⁵ dass solche Metastasen nicht ausschließlich in der Fossa supraclavicularis lokalisiert sind. In dieser Untersuchung fanden wir in 36% der Fälle Metastasen die kranial der Supraklavikulargrube lokalisiert waren. Darüber hinaus zeigten 64% der Patientinnen in dieser Studie eine Diskordanz im Rezeptorstatus zwischen Primärtumor und cervikalen Metastasen, wobei es vorwiegend zum Verlust der Hormonrezeptoren kam. Patientinnen mit Hormonrezeptorverlust wiesen eine kürzere Überlebenszeit auf. Um diesen Einfluss des Rezeptorstatus auf die Überlebenszeit zu bestätigen, bedarf es weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv. Interessant wäre es außerdem in einer größer angelegten Studie zu untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied in der Prognose cervikaler Metastasen in Abhängigkeit von deren genauem Lokalisationsort besteht.

6. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau und die häufigste krebisbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Obwohl sich die Behandlungsstrategien während des letzten Jahrhunderts stark weiterentwickelt haben, sterben noch immer viele Patientinnen an der Erkrankung. Vor allem Fälle von lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, sogenanntem LABC (locally advanced breast cancer), stellen ein Behandlungsproblem dar. Patientinnen, die an LABC leiden, zeigen ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv und die Entwicklung von Fernmetastasen. Zur Gruppe der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zählen auch jene mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen. Sowohl der axilläre, als auch der parasternale Lymphabfluss der Mamma münden in diese Lymphknotenstationen. Entsprechend der siebten Auflage des AJCC Cancer Staging Manuals werden solche Metastasen als N3c klassifiziert und sind dem Prognosestadium IIIC zugeordnet. Ist in der Literatur von supraklavikulären Metastasen die Rede, so finden sich nur selten Angaben zu deren genauer Lokalisation und eine Zuordnung zu den sechs Halslymphknotenleveln bleibt meist aus.

Ziel dieser Arbeit war es Patientinnen mit supraklavikulären Metastasen, die in der Marburger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde behandelt wurden, hinsichtlich ihrer Charakteristika zu untersuchen und insbesondere die Distribution der Metastasen zu den Lymphknotenregionen des Halses exakt darzustellen. Dafür wurden die Daten aller Patientinnen, die sich zwischen 01.06.1998 und 20.03.2012 mit dem Verdacht auf cervikale Lymphknotenmetastasen bei Mammakarzinom vorstellten, retrospektiv ausgewertet. Bei 25 Patientinnen konnte eine Metastasierung in Form eines Supraklavikularrezidivs festgestellt werden. Es wurden die Merkmale des Primärtumors mit denen der cervikalen Metastasen verglichen. Dabei wurden insbesondere histopathologische Merkmale wie perinodales Wachstum, Lymphangiosis- und Hämangiosis carcinomatosa sowie die Rezeptorstatus des Östrogen- und Progesteronrezeptors und des HER2/neu betrachtet. Es konnten die Zeitspannen bis zum Auftreten des Rezidivs sowie die Überlebensraten nach Rezidiv analysiert werden. Die erhobenen Daten haben rein deskriptiven Charakter. Eine inferenzstatistische Analyse ließ sich aufgrund des kleinen Gesamtkollektivs nicht durchführen.

Die ermittelte mediane Zeitspanne von Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten des cervikalen Rezidivs betrug 55,2 Monate (Mittelwert: 54,7; SD: 38,8) und das mediane Überleben nach Diagnose des Rezidivs 25,2 Monate (Mittelwert: 32,4; SD: 27,4). Im Hinblick auf die Distribution der Halslymphknotenmetastasen wurden Werte von 64%, 60%, 36% und 4% für die cervikalen Level V, IV, III und II ermittelt. In den übrigen cervikalen Leveln hatte keine der Patientinnen Metastasen. Fasst man die cervikalen Level IV und V, entsprechend der Fossa supraclavicularis, zu einem Cluster zusammen, so zeigten 92% Metastasen an dieser Lokalisation. 36% der Patientinnen wiesen Metastasen kranial der Fossa supraclavicularis auf, wobei diese in den meisten Fällen kombiniert mit Metastasen in der Fossa supraclavicularis vorlagen. Nur 8% der Patientinnen hatten isolierte Metastasen in den kranial gelegenen cervikalen Leveln II und III. Die Anzahl der cervikalen Lymphknotenmetastasen variierte zwischen minimal einer und maximal 18 Metastasen. Median wurden drei Metastasen gesichert. Beim Vergleich der histopathologischen Parameter des Primärtumors bzw. dessen primären Lymphknotenmetastasen und den Metastasen im Rahmen des cervikalen Rezidivs fiel auf, dass der Anteil eines perinodalen Wachstums und einer Lymphangiosis carcinomatosa beim cervikalen Rezidiv größer war als beim Primärtumor. Außerdem wechselte der Rezeptorstatus bei 64% der Patientinnen im Krankheitsverlauf. 48% zeigten einen Verlust des Progesteronrezeptors und 24% einen Verlust des Östrogenrezeptors. Der HER2/neu zeigte sich im Krankheitsverlauf weniger variabel. Diese Beobachtungen könnten Zeichen einer Dedifferenzierung des Tumors im Krankheitsverlauf sein und bestätigen die Relevanz einer Reevaluierung des Rezeptorstatus beim Rezidiv. Das Wissen um diesen ist insbesondere für die weitere Therapieplanung von Bedeutung.

Es sollte das Ziel sein, anhand größerer Studien zu untersuchen, ob sich die Lokalisation der supraklavikulären Metastasen auch in einer unterschiedlichen Prognose der Patientinnen widerspiegelt und ein Rezeptorverlust im Krankheitsverlauf von prognostischer Bedeutung ist. Diese Fragen konnten durch die vorliegende Untersuchung aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nicht abschließend beantwortet werden. Zur Beantwortung der Fragen ist daher die Zusammenarbeit mehrerer Zentren im Sinne einer Multi-Center-Studie notwendig.

7. Abstract

Breast cancer is the leading type of cancer in women and the most common cause of cancer death in women in Germany. Although the treatment strategies have evolved considerably over the past century, many patients still die from the disease. Above all cases of locally advanced breast cancer, so-called LABC, represent a treatment problem. Patients who suffer from LABC, show an increased risk of local recurrence and development of distant metastases. The group of patients with LABC include those with supraclavicular lymph node metastases. Both the axillary, and the parasternal lymph drainage of the breast lead to these lymph nodes. According to the seventh edition of the AJCC Cancer Staging Manual such metastases are classified as N3C corresponding prognostic stage IIIC. Literature on supraclavicular metastases in breast cancer rarely includes information on the precise location and an assignment to the six cervical lymph node levels of the neck lacks for the most part.

The aim of the present study was to examine a group of patients with supraclavicular metastases who were treated in the University Department of Oto-Rhino-Laryngology in Marburg (Germany) with regard to patient characteristics and the distribution of metastases to the six neck regions in particular. For this reason the data of all patients presenting with suspected cervical lymph node metastases in breast cancer between 01.06.1998 and 20.03.2012 were evaluated retrospectively. In 25 patients a metastasis in the form of a supraclavicular recurrence was detected. The characteristics of the primary tumor were compared with those of the cervical metastasis. In particular, histopathological features such as perinodal growth, lymphangiosis- and hemangiosis carcinomatosa, and the receptor status of both estrogen and progesterone receptor and HER2/neu were observed. The time periods until the occurrence of relapse and the survival rates after relapse were analyzed. Due to the small total cohort an inferential statistical analysis was not warranted restricting the data analysis to descriptive statistical methods.

The median time from initial diagnosis of the primary tumor until the occurrence of cervical recurrence was 55.2 months ($M = 54.7$, $SD = 38.8$) and the median survival after diagnosis of recurrence was 25.2 months ($M = 32.4$, $SD = 27.4$). With

regard to the distribution of the cervical lymph node metastasis values of 64%, 60%, 36% and 4% for the cervical level V, IV, III and II were detected. None of the patients suffered from metastasis in other cervical regions. Aggregating the cervical level IV and V (according to the supraclavicular fossa) in one cluster, 92% of the patients showed metastases at this site. 36% of the patients had metastases cranial to the supraclavicular fossa, which in most cases were combined with metastases in the supraclavicular fossa. Only 8% of the patients had isolated metastases in the cranial cervical levels II and III. The number of cervical lymph node metastases varied between a minimum of one and a maximum of 18 metastases. At median three metastases were detected. When comparing the histopathological parameters of the primary tumor or its primary lymph node metastases and the metastases in the context of cervical recurrence, it was noted that the proportion of perinodal growth and lymphangiosis carcinomatosa were greater in cervical recurrence than in the primary tumor. In addition, the receptor status changed in 64% of the patients during the disease process. 48% showed a loss of the progesterone receptor and 24% a loss of the estrogen receptor. The HER2/neu was less variable in the disease process. These observations could be interpreted as signs of dedifferentiation of the tumor in the disease process and confirm the relevance of retesting the receptor status in recurrence. The knowledge of the receptor status is particularly important for the further treatment planning.

Future research studies should incorporate larger sample sizes in order to investigate whether the localization of supraclavicular metastases is reflected in a differing prognosis and whether there is a prognostic significance of receptor loss in disease progression. These questions could not be answered definitively by the present study because of the small patient sample. To answer the questions, therefore, the cooperation of several centers in terms of a multi-center study is needed.

8. Literaturverzeichnis

1. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. *The oncologist* 2001; 6. 4: 376–85
2. Aldridge T, Kusanale A, Colbert S, Brennan PA. Supraclavicular metastases from distant primaries: what is the role of the head and neck surgeon? *British journal of oral and maxillofacial surgery* 2013; 51. 4: 288–93
3. Beahrs OH. Manual for staging of cancer, 1988, 3rd edn.
4. Beahrs OH, Myers MH. Manual for staging of cancer, 1983, 2nd edn.
5. Becker N. Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs. *Der Radiologe* 2001; 41. 4: 337–43
6. Bedwinek JM, Lee J, Fineberg B, Ocwieza M. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 1981; 47. 9: 2232–5
7. Bisase B, Kerawala C. Survey of UK practice for management of breast cancer metastases to the neck. *Annals of the royal college of surgeons of england* 2012; 94. 7: 484–9
8. Blumgart EI, Uren RF, Nielsen PMF, Nash MP, Reynolds HM. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2011; 130. 2: 699–705
9. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows archiv* 2011; 459. 1: 1–10
10. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, Ross M, Theriault RL, Frye D, Kau SW, Asmar L, McNeese M, Singletary SE, Hortobagyi GN. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Journal of clinical*

cal oncology : official journal of the american society of clinical oncology 2001; 19. 3: 628–33

11. Brunn Rasmussen B, Kamby C. Immunohistochemical detection of estrogen receptors in paraffin sections from primary and metastatic breast cancer. *Pathology, research and practice* 1989; 185. 6: 856–9
12. Buzdar A, Chlebowski R, Cuzick J, Duffy S, Forbes J, Jonat W, Ravdin P. Defining the role of aromatase inhibitors in the adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. *Current medical research and opinion* 2006; 22. 8: 1575–85
13. Campbell FC, Blamey RW, Elston CW, Nicholson RI, Griffiths K, Haybittle JL. Oestrogen-receptor status and sites of metastasis in breast cancer. *British journal of cancer* 1981; 44. 3: 456–9
14. Chen S, Chang H, Lin Y, Leung W, Tsai C, Cheung Y, Hsueh S, See L, Chen M. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis. *Annals of surgical oncology* 2006; 13. 11: 1457–65
15. Chen SC, Chen MF, Hwang TL, Chao TC, Lo YF, Hsueh S, Chang JT, Leung WM. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002; 52. 3: 614–9
16. Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Annals of internal medicine* 2002; 137. 10: 798–804
17. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivetto IA, Nielsen TO, Gelmon K. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the american society of clinical oncology* 2008; 26. 35: 5697–704
18. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001; 92. 1: 37–45

19. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347. 9017: 1713–27
20. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358. 9291: 1389–99
21. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360. 9328: 187–95
22. Colleoni M, Russo L, Dellapasqua S. Adjuvant therapies for special types of breast cancer. *The breast* 2011; 20: 153–7
23. Connolly RM, Stearns V. Current approaches for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *European journal of pharmacology* 2013; 717: 58–66
24. Curtit E, Nerich V, Mansi L, Chaigneau L, Cals L, Villanueva C, Bazan F, Montcuquet P, Meneveau N, Perrin S, Algros M, Pivot X. Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER2 status between primary breast cancer and metastasis. *The oncologist* 2013; 18. 6: 667–74
25. Debois JM. The significance of a supraclavicular node metastasis in patients with breast cancer - A literature review. *Strahlentherapie und Onkologie* 1997; 173. 1: 1–12
26. Dunn C, Keam SJ. Letrozole: a pharmacoeconomic review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2006; 24. 5: 495–517
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2002. 2: CD003647
28. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*, 2010, 7th edn.

29. Elston CW, Blamey RW, Johnson J, Bishop HM, Haybittle JL, Griffiths K. The relationship of oestradiol receptor (ER) and histological tumour differentiation with prognosis in human primary breast carcinoma. *European journal of cancer* 1980; Suppl 1: 59–62
30. Fentiman IS, Lavelle MA, Caplan D, Miller N, Millis RR, Hayward JL. The significance of supraclavicular fossa node recurrence after radical mastectomy. *Cancer* 1986; 57. 5: 908–10
31. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *The new england journal of medicine* 1985; 312. 11: 665–73
32. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-06. *Journal of clinical oncology : official journal of the american society of clinical oncology* 1988; 6. 7: 1076–87
33. Fornier M, Hudis C. Adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Current oncology reports* 2005; 7. 1: 18–22
34. Fregnani JHTG, Macéa JR. Lymphatic drainage of the breast: from theory to surgical practice. *International journal of morphology* 2009. 27(3): 873–8
35. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay J, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni, M, Price, K N, Regan, M M, Goldhirsch, A, Coates, A S., Gelber, R D, Veronesi, U. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14. 4: 297–305
36. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The oncologist* 2003; 8. 6: 521–30

37. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of oncology: official journal of the european society for medical oncology* 2007; 18. 7: 1133–44
38. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103. 11: 2241–51
39. Greene FL. *AJCC cancer staging manual*, 2002, 6th edn.
40. Grotenhuis B, Klem TMAL, Vrijland W. Treatment outcome in breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis at time of diagnosis: A review of the literature. *European journal of surgical oncology* 2013; 39. 3: 207–12
41. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from june, 1889, to january, 1894. *Annals of surgery* 1894. 20: 497–555
42. Hiripi E, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, Sirri E, Brenner H. Survival from common and rare cancers in Germany in the early 21st century. *Annals of oncology* 2012; 23. 2: 472–9
43. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *The new england journal of medicine* 2005; 353. 16: 1734–6
44. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment* 2012; 135. 1: 29–37
45. Jackson SM. Carcinoma of the breast - the significance of supraclavicular lymph node metastases. *Clinical radiology* 1966; 17. 2: 107–14
46. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer research* 1988; 48. 20: 5615–23
47. Kiricuta IC, Willner J, Kölbl O, Bohndorf W. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1994; 28. 2: 387–93
48. Kirschbaum M, Münstedt K, eds. *Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2005, 2nd edn.

49. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). *Oncology reports* 2013; 30. 3: 1019–29
50. Kong M, Hong SE. Predictive factors for supraclavicular lymph node recurrence in N1 breast cancer patients. *Asian pacific journal of cancer prevention* 2013; 14. 4: 2509–14
51. Kühn T. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer. *Breast care* 2011; 6. 3: 185–91
52. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., ed. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012, 3rd edn.
53. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast cancer research and treatment* 2005; 90. 1: 65–70
54. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, Gunten C von, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 79. 4: 965–76
55. Matsumoto A, Jinno H, Murata T, Seki T, Takahashi M, Hayashida T, Kamayama K, Kitagawa Y. Prognostic implications of receptor discordance between primary and recurrent breast cancer. *International journal of clinical oncology* 2014
56. McKinna F, Gothard L, Ashley S, Ebbs SR, Yarnold JR. Lymphatic relapse in women with early breast cancer: a difficult management problem. *European journal of cancer* 1999; 35. 7: 1065–9
57. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer - a systematic review. *Breast cancer research : BCR* 2015; 17. 1: 140
58. Meyer JS, Rao BR, Stevens SC, White WL. Low incidence of estrogen receptor in breast carcinomas with rapid rates of cellular replication. *Cancer* 1977; 40. 5: 2290–8

59. Mincey BA, Palmieri FM, Perez EA. Adjuvant therapy for breast cancer: recommendations for management based on consensus review and recent clinical trials. *The oncologist* 2002; 7. 3: 246–50
60. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Post-menopausal hormone replacement therapy: scientific review. *the journal of the american medical association* 2002; 288. 7: 872–81
61. Newman LA. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. *seminars in radiation oncology* 2009; 19. 4: 195–203
62. Papaioannou AN, Urban JA. Scalene node biopsy in locally advanced primary breast cancer of questionable operability. *Cancer* 1964; 17: 1006–11
63. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 1990; 46. 3: 366–73
64. Pedersen AN, Møller S, Steffensen KD, Haahr V, Jensen M, Kempel MM, Jepsen SL, Madsen EL, Roslind A, Sandberg E, Schöllkopf C, Sørensen PG, Windfeldt KM, Andersson M. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition? *Breast cancer research and treatment* 2011; 125. 3: 815–22
65. Pergolizzi S, Settineri N, Santacaterina A, Spadaro P, Maisano R, Caristi N, Adamo V, Renzis C de, Mesiti M, Cascinu S. Ipsilateral supraclavicular lymph nodes metastases from breast cancer as only site of disseminated disease. Chemotherapy alone vs. induction chemotherapy to radical radiation therapy. *Annals of oncology: official journal of the european society for medical oncology* 2001; 12. 8: 1091–5
66. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang C, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Grotzer T, Ward VC, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The new england journal of medicine* 2005; 353. 16: 1659–72
67. Pschyrembel W, ed. *Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch*, 2007, 261st edn.

68. Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. *Molecular oncology* 2012; 6. 2: 222–36
69. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Der Pathologe* 1987; 8. 3: 138–40
70. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology -head & neck surgery* 2002; 128. 7: 751–8
71. Robert Koch-Institut, ed. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2010
72. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed. Krebs in Deutschland 2009/2010, 2013, 9th edn.
73. Schuler P, Heikau S, Friebe-Hoffmann U, Hoffmann T, Greve J, Klenzner T, Schipper J, Scheckenbach K. Mammakarzinommetastasen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 2010; 58. 8: 859–65
74. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, 2007, 2nd edn.
75. Sesterhenn AM, Albert US, Barth PJ, Wagner U, Werner JA. The status of neck node metastases in breast cancer -loco-regional or distant? *The breast* 2006; 15. 2: 181–6
76. Sproson EL, Herd MK, Spedding AV, Brennan PA, Puxeddu R. Treatment of breast adenocarcinoma metastasis to the neck: Dedifferentiation of the tumor as suggested by hormone markers. *Head & Neck* 2012; 34. 8: 1095–9
77. Statistisches Bundesamt. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <https://www.gbe-bund.de/> (accessed 02/20/2012)
78. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, 2nd edn.

79. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the american society of clinical oncology* 1989; 7. 8: 1120–8
80. Turner-Warwick R. The lymphatics of the breast. *The british journal of surgery* 1959; 46: 574–82
81. Tuttle TM. Owen H Wangenstein, Jerome A Urban, and the pursuit of extraaxillary lymph node metastases from breast cancer. *Journal of the american college of surgeons* 2004; 199. 4: 636–43
82. Uren RF, Howman-Giles R, Renwick SB, Gillett D, Uren RF, Howman-Giles R, Renwick SB, Gillett D. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. *World journal of surgery* 2001; 25. 6: 789–93
83. van de Ven S, Smit VTHBM, Dekker TJA, Nortier JWR, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer treatment reviews* 2011; 37. 6: 422–30
84. van der Sangen MJC, Roumen RMH, Rutten HJT, Coebergh JWH, Vreugdenhil G, Voogd AC. Detection, treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98. 1: 11–7
85. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, Cicco C, Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The new england journal of medicine* 2003; 349. 6: 546–53
86. Viani GA, Godoi da Silva LB, Viana BS. Patients with N1 breast cancer: Who could benefit from supraclavicular fossa radiotherapy? *The breast* 2014; 23. 6: 749–53
87. Wai CJ. Axillary anatomy and history. *Current problems in cancer* 2012; 36. 5: 234–44
88. Wang C, Kuo W, Chang K, Huang C, Cheng JC. Should adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa be routinely given in patients with breast conservative treatment? *Journal of surgical oncology* 2007; 96. 2: 144–50

89. Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *The surgical clinics of north america* 2013; 93. 2: 455–71
90. Yao Z, Lu L, Wang R, Jin L, Liu S, Li H, Ren G, Wu K, Wang D, Kong L. Discordance and clinical significance of ER, PR, and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. *Medical oncology* 2014; 31. 1: 798
91. Yu J, Li G, Li J, Wang Y. The pattern of lymphatic metastasis of breast cancer and its influence on the delineation of radiation fields. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 61. 3: 874–8
92. Yu JI, Park W, Huh SJ, Choi DH, Lim YH, Ahn JS, Yang JH, Nam SJ. Determining which patients require irradiation of the supraclavicular nodal area after surgery for N1 Breast Cancer // Determining which patients require irradiation of the supraclavicular nodal area after surgery for N1 breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; 78. 4: 1135–41
93. Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the axilla. *The surgical clinics of north america* 2013; 93. 2: 429–44

9. Anhang

9.1 Lebenslauf

9.2 Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren (in alphabetischer Reihenfolge)

In Marburg:

Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Bette, Bien, Bösner, Bohlander, Brehm, Burchert, Cetin, Czubayko, Del Rey, Decher, Daut, Dinges, Dodel, Ellenrieder, Eberhart, Efe, Eivazi, El-Zayat, Fendrich, Feuser, Fölsch, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg, Gress, Grundmann, Häußermann, Hegele, Hertl, Heverhagen, Hofmann, Höffken, Hoyer, Hundt, Jaques, Kalder, Kann, Kanngießer, Kaufmann, Kill, Kim-Berger, Kircher, Kiriazidis, Kirschbaum, Klose, Koehler, Kolb-Niemann, Kohlmann, König, Kortus-Götze, Kühne, Kühnert, Krüger, Kruse, Kussin, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maier, Maisch, Michl, Meissner, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Nimphius, Nimsky, Oertel, Olbert, Oliver, Pagenstecher, Pfestroff, Plant, Preisig-Müller, Printz, Ramaswamy, Renz, Rexin, Richter, Riera-Knorrenschild, Rinke, Röhm, Rucholtz, Schäfer, Schäfer, Schneider, Schulze, Schütz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sesterhenn, Sevinc, Sommer, Steiniger, Steinkamp, Tackenberg, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Walthers, Weihe, Werner, Westermann, Wiegand, Wulf, Zemlin, Ziller

In Kassel:

Siebert

In Kumasi:

Osei-Akoto

In Straßburg:

Bruant-Rodier, Christmann, Cribier, Ferry, Levy, Muller, Ohana, Wilk

In St. Pierre:

Besnard

9.3 Danksagung

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Distribution und Relevanz cervikaler Lymphknotenmetastasen von Karzinomen der Mamma“

in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J.A. Werner mit der Unterstützung durch Frau Prof. Dr. S. Wiegand ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den

Andreas Nauroth